



*Università di Pisa*

*Facoltà di Medicina e Chirurgia*

*Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione*

*Coordinatore Chiar.mo Prof. F.Giunta*

*Tesi di Specializzazione*

*Utilizzo della tromboelastografia nei pazienti con frattura di femore in terapia con anticoagulanti e antiaggreganti e approccio all'anestesia neuroassiale*

*Candidato:*

*Dott. Francesco Corcione*

*Relatori:*

*Prof. Francesco Giunta  
Dott. ssa Catia Sbarbaro*

*ANNO ACCADEMICO 2014/2015*

# INDICE

---

INTRODUZIONE .....	pag. 2
<i>Capitolo 1</i> FRATTURE DI FEMORE NELL'ANZIANO .....	pag. 4
1.1 Aspetti epidemiologici: incidenza, mortalità e morbidità .....	pag. 4
1.2 Classificazione .....	pag. 5
1.3 Aspetti clinici .....	pag. 5
1.4 Trattamento .....	pag. 5
1.5 Complicanze .....	pag. 6
<i>Capitolo 2</i> MANAGEMENT ANESTESIOLOGICO NELLA CHIRURGIA DELLA FRATTURA DI FEMORE .....	pag. 7
2.1 Valutazione pre-operatoria .....	pag. 7
2.2 Posizionamento .....	pag. 8
2.3 Anestesia generale .....	pag. 8
2.4 Anestesia locoregionale .....	pag. 9
2.5 Anestesia spinale .....	pag. 10
2.6 Anestesia generale o anestesia locoregionale? .....	pag. 11
2.7 Dolore post-operatorio .....	pag. 12
2.8 Il rischio tromboembolico .....	pag. 12
2.9 La profilassi antitromboembolica e i blocchi centrali .....	pag. 13
<i>Capitolo 3</i> LINEE GUIDA SOSPENSIONE E RIPRESA TERAPIA ANTIAGGREGANTE E ANTICOAGULANTE .....	pag. 14
3.1 P2Y12 Inhibitors: Ticlopidine, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor .....	pag. 14
3.2 Older Anticoagulants: Warfarin and Acenocoumarol .....	pag. 15
3.3 New Anticoagulants: Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban .....	pag. 17
<i>Capitolo 4.</i> IL TROMBOELASTOGRAMMA .....	pag. 21
4.1 Principi del tromboelastogramma .....	pag. 22
4.2 Principali parametri del tromboelastogramma .....	pag. 23
4.3 Tipologie di tracciati del tromboelastogramma .....	pag. 24
4.4 Utilizzo della tromboelastografia in pazienti in trattamento con anticoagulanti e antiaggreganti .....	pag. 30
<i>Capitolo 5.</i> SCOPO DELLA TESI .....	pag. 32
<i>Capitolo 6.</i> MATERIALI E METODI .....	pag. 32
<i>Capitolo 7.</i> RISULTATI .....	pag. 34
<i>Capitolo 8.</i> DISCUSSIONE .....	pag. 40
CONCLUSIONI .....	pag. 43
BIBLIOGRAFIA .....	pag. 44

# INTRODUZIONE

---

Le fratture di collo di femore nell'anziano rappresentano una patologia di frequente riscontro nella popolazione anziana e un problema di grande importanza in termini di costi sia per la salute dei pazienti, sia per la società, poiché sono gravate da un elevato tasso di mortalità e di complicanze che spesso comportano disabilità e incapacità funzionale. Frequentemente questi pazienti presentano importanti comorbidità cardiologiche, respiratorie e renali di differente grado, cerebropatie, epatopatie e alterazioni della coagulazione legate a terapia con farmaci anticoagulanti e antiaggreganti. La precocità dell'intervento chirurgico è un fattore indipendente di miglioramento dell'outcome del paziente anziano con frattura di femore; linee guida internazionali hanno stabilito un termine di 24-48 ore dal trauma come intervallo temporale ottimale in cui eseguire l'intervento di osteosintesi. Nonostante il grande impatto di questa problematica sia per la salute dei pazienti, sia sociale, in letteratura medica non esiste consenso sulla migliore gestione anestesiológica di questo tipo di pazienti (1) (2). Per i pazienti a maggior rischio perioperatorio l'anestesia neuroassiale è preferibile per i potenziali vantaggi in termini di necessità di minore invasività del monitoraggio intra e post-operatorio, di ridotta incidenza di emorragia intraoperatoria e di riduzione dell'incidenza di complicanze tromboemboliche, cardiologiche, respiratorie, di delirium e del dolore post-operatorio. La medicina perioperatoria ha il fine di ridurre mortalità e complicanze legate alla chirurgia; è anche utile la creazione di percorsi riabilitativi rapidi ed efficaci, che riducano al minimo i tempi di degenza ospedaliera e migliorino le prospettive di recupero post-operatorio. E' necessario valutare il differimento dei casi in considerazione del rischio emorragico legato all'impiego di farmaci antiaggreganti, vecchi anticoagulanti e nuovi anticoagulanti orali, per i quali non esistono ancora linee guida chiare circa i tempi di sospensione, rischio emorragico e controindicazioni all'esecuzione dell'anestesia neuroassiale. Scopo del nostro lavoro è valutare l'utilità del tromboelastogramma nel monitoraggio pre-operatorio (ingresso in reparto) e post-operatorio (48 ore dopo l'intervento) del profilo coagulativo dei pazienti sottoposti a stabilizzazione chirurgica. Sono stati reclutati 30 pazienti divisi in due gruppi, rispettivamente 15 pazienti in terapia con antiaggreganti o anticoagulanti e 15 pazienti non in terapia (gruppo controllo). Il TEG pre-operatorio è stato effettuato per quantificare gli effetti di questi farmaci, escludere l'attività residua e in tal caso procedere al blocco neuroassiale. La valutazione a 48 ore è stata effettuata per valutare il ruolo dei

parametri tromboelastografici nel monitoraggio degli stati di ipercoagulabilità, il rischio tromboembolico e la ripresa della terapia. Inoltre oggetto di studio sono state le problematiche perioperatorie dei pazienti per i quali l'intervento ortopedico è stato posticipato oltre le 48 ore, l'influenza della tecnica di anestesia sulla mortalità e morbidità post-operatorie e il recupero funzionale a 30 giorni dall'intervento.

# Capitolo 1. FRATTURE DI FEMORE NELL'ANZIANO

---

## 1.1 Aspetti epidemiologici: incidenza, mortalità e morbidità

Negli anziani le fratture di femore si possono distinguere in traumatiche e patologiche (3); l'aumentata incidenza di cadute e la maggiore fragilità ossea dovuta all'osteoporosi determinano un numero elevato di casi in questo gruppo di popolazione. L'età media della prima frattura osteoporotica è 76 anni e circa il 50% delle fratture si verifica in un'età compresa tra 67 e 83 anni (4) (5). Le fratture prossimali di femore sono rare prima dei 50 anni, nel 75% dei casi riguarda pazienti di sesso femminile e l'età media è 81 anni (6). Nelle donne oltre i 65 anni la frattura di femore è la seconda causa di ricovero dopo l'insufficienza cardiaca. La prevalenza di fratture è maggiore nelle donne in cui la madre ha subito la frattura del femore entro i 75 anni (7). Il tasso di incidenza della frattura di femore aumenta esponenzialmente dai 65 anni in poi raddoppiando ogni 5 anni di età. Le fratture che si verificano spontaneamente, causate da traumi apparentemente insignificanti, sono definite fratture patologiche. I fattori predisponenti più comuni sono l'osteoporosi e i tumori maligni (8). L'immobilizzazione espone a un aumento della morbidità con maggiore rischio di sviluppare polmonite, trombosi venosa profonda, ulcere da decubito, e può portare alla perdita delle prestazioni funzionali e dell'autonomia. Il 5% dei pazienti va incontro a decesso nelle prime ore dopo l'evento traumatico o subito dopo l'intervento e la mortalità perioperatoria a 30 giorni dall'intervento è intorno al 13% (9). La mortalità ad un anno è pari al 20% e di questi il 60% muore nei primi 4 mesi. La mortalità nelle fratture extracapsulari dove si esegue una sintesi è maggiore rispetto a quelle intracapsulari dove si impianta una protesi. Il trattamento precoce e l'approccio intensivo multidisciplinare rivestono un'importanza fondamentale tale da essere considerato un ottimo indicatore di qualità dei servizi ospedalieri. L'intervento precoce (entro 24-48 ore) si associa ad una riduzione della mortalità ad un anno. Nel paziente anziano (> 65anni) la mortalità è dello 0-20% se l'intervento avviene nelle 24 ore, si colloca fra il 25% ed il 50% se l'intervento avviene dopo i tre giorni. Il rischio di morte è 4.5 volte superiore se si interviene dopo le 24 ore anche per le classi ASA 1 e 2 (10). E' fondamentale la precocità dell'intervento chirurgico; nel 52% dei casi l'intervento non

viene effettuato per ritardo nella valutazione medica e nel 29% dei casi per mancata disponibilità di sale operatorie e di chirurghi (11).

## 1.2 Classificazione

Le fratture del collo del femore si dividono in:

- ✓ mediali o intracapsulari, interessano il collo fino alla sua base
- ✓ laterali o extracapsulari

Le fratture mediali sono caratterizzate dall'elevata frequenza con cui causano un'interruzione traumatica dei vasi circonflessi e quindi dalla scarsa tendenza alla guarigione e dalla possibilità di necrosi della testa del femore. Le fratture laterali non comportano interruzione dei vasi e tendono al consolidamento rapido, raramente causano complicanze necrotiche (12).

## 1.3 Aspetti clinici

Da un punto di vista clinico il paziente presenta dolore nel tentativo di mobilizzare l'anca; se l'osso era già indebolito da una malattia (osteoporosi, metastasi) il paziente avvertirà dolore all'inguine o alla coscia per un periodo di tempo già prima della frattura. E' presente accorciamento dell'arto fratturato e un atteggiamento dell'arto in extrarotazione e adduzione. Il paziente giace in posizione supina, non può né sedersi né alzarsi, sia per il dolore sia per l'impotenza funzionale (12).

## 1.4 Trattamento

Le fratture mediali composte, ovvero senza spostamento dei monconi di frattura, possono essere stabilizzate con viti, soprattutto quando la testa femorale è in posizione di valgismo o nei soggetti giovani in cui una protesi è poco indicata. La protesi è applicabile in caso di successiva pseudoartrosi o di necrosi della testa del femore. L'uso delle viti non consente il carico immediato mentre il posizionamento di una protesi permette il carico nei giorni immediatamente successivi all'intervento chirurgico. Nelle fratture laterali si deve effettuare un'osteosintesi ovvero una fissazione dei monconi. Si può realizzare con una vite-placca o con un chiodo cervico-diafisario più o meno lungo a seconda della sede di frattura, pertrocanterica o sottotrocanterica. Il paziente può essere messo seduto presto,

l'astensione dal carico dipende dal mezzo di sintesi impiegato, dalla stabilità della frattura e varia da una a quattro settimane (12).

## 1.5 Complicanze

Le complicanze sono frequenti soprattutto tra gli individui con malattie preesistenti. Si distinguono complicanze di carattere generale e locale. Tra le complicanze generali si annoverano la trombosi venosa profonda, l'embolia polmonare, ulcere da stress, l'ileo paralitico, ritenzione urinaria, le infezioni urinarie, infezioni broncopolmonari, piaghe da decubito, disturbi circolatori cerebrali, l'anemia, la depressione e il delirium (12). Quest'ultimo ha un'incidenza compresa tra il 10% e il 60%, a seconda dei criteri diagnostici utilizzati (13). I più importanti fattori di rischio per delirium sono l'età avanzata, la demenza, l'abuso di alcol e lo stato funzionale prima del ricovero (14). Per prevenire la TVP è entrata di routine l'esecuzione della tromboprofilassi farmacologica effettuata attraverso l'utilizzo di eparina a basso peso molecolare. Possono essere utilizzati metodi non farmacologici come fasciature elastocompressive; riveste un ruolo fondamentale la mobilitazione precoce e la precoce ripresa della deambulazione. L'embolia polmonare può verificarsi entro i primi tre mesi dall'intervento in circa l'1% dei casi nonostante l'impiego della profilassi antitrombotica. Le complicanze locali sono costituite dallo spostamento secondario della frattura per mancata tenuta del mezzo di sintesi soprattutto nelle fratture laterali, dalla necrosi della testa del femore, dalla mancata guarigione nelle fratture mediali sintetizzate e la comparsa di coxartrosi a distanza. I casi trattati con protesi possono complicarsi con lussazione della stessa; l'incidenza è maggiore nei primi tre mesi dopo l'intervento, successivamente il rischio si riduce per la formazione di una capsula fibrosa che conferisce stabilità all'impianto. L'infezione periprotetica può manifestarsi entro le prime 4-5 settimane, il materiale purulento che si forma intorno alla protesi tende a scollarla dall'osso dando la cosiddetta mobilitazione settica; la profilassi antibiotica ha notevolmente ridotto il rischio di infezione e l'incidenza attuale è dello 0.5-1% (12). La lesione nervosa periferica è una complicanza locale dovuta a stiramento dei tronchi nervosi provocato dai divaricatori e interessa soprattutto il nervo femorale e il nervo sciatico-popliteo esterno o peroniero.

## Capitolo 2. MANAGEMENT ANESTESIOLOGICO NELLA CHIRURGIA DELLA FRATTURA DI FEMORE

---

I pazienti con frattura di femore rappresentano un importante fattore di allocazione di risorse in quanto, secondo uno studio anglosassone, occupano il 20% dei letti ortopedici, con una degenza media che si avvicina ai 25 giorni e con una mortalità a 90 giorni tra il 5 e il 24% (15). La chirurgia ortopedica e traumatologica ha ampiamente beneficiato sia delle tecniche di anestesia locoregionale che dei metodi di economia trasfusionale che associano il contenimento delle perdite ematiche alle tecniche di autotrasfusione. L'età sempre più avanzata dei malati e lo stato critico di molti fra essi rendono necessaria un'attenta stratificazione del rischio operatorio. La qualità dell'analgesia post-operatoria è essenziale per preservare il risultato funzionale del gesto chirurgico realizzato. La frequenza delle fratture di femore spiega il motivo per cui, il trattamento chirurgico di questa patologia, è stato spesso scelto per studiare gli effetti dell'anestesia e della terapia post-operatoria su un gruppo omogeneo di pazienti. Nel soggetto anziano la conservazione dello stato di coscienza permessa dall'anestesia locoregionale è stata per molti anni considerata un grande vantaggio rispetto all'anestesia generale, anche se una meta-analisi, che aveva analizzato i risultati di 13 studi che comparavano le due tecniche, non era stata in grado di dimostrare che vi fosse una differenza significativa sulla mortalità e sulla morbidità perioperatoria, se non sull'incidenza di trombosi venose profonde, che apparivano più frequenti dopo anestesia generale (16).

### 2.1 Valutazione pre-operatoria

Due sono gli elementi che meritano un'attenzione particolare durante la valutazione anestesiológica pre-operatoria: la classe ASA di appartenenza del paziente e la scelta della tecnica anestesiológica. La chirurgia dell'arto inferiore è quella che offre la più vasta scelta di tecniche possibili: le opzioni sono numerose e vanno dall'anestesia locoregionale (ALR) con i blocchi centrali (spinali, epidurali, combinati spinali-epidurali) o periferici (blocco del plesso lombare, blocco del nervo sciatico e femorale) all'anestesia generale (AG) (con anestetici volatili, bilanciata, totalmente endovenosa) con intubazione tracheale o utilizzo di dispositivi sovraglottici, in ventilazione controllata o in respiro spontaneo. L'ALR



permette di mantenere lo stato di coscienza, di evitare i possibili effetti tossici degli anestetici generali, i rischi legati all'intubazione tracheale e assicura un'analgesia post-operatoria efficace. L'AG consente una rapida induzione e un adeguato comfort intraoperatorio. In assenza di una controindicazione assoluta a una delle due tecniche le possibili opzioni vengono presentate al paziente, lasciando che la decisione finale sia concordata con il medico che eseguirà la procedura (17).

## 2.2 Posizionamento

Le problematiche del posizionamento sul tavolo operatorio dipendono dal tipo di intervento che si andrà ad eseguire e dal tipo di accesso scelto dal chirurgo (18). La posizione in decubito laterale non implica importanti modificazioni emodinamiche se non nel soggetto obeso, nel quale si può avere una riduzione del ritorno venoso, o nel portatore di patologie cardiovascolari. Sull'apparato respiratorio durante la narcosi si possono verificare alterazioni del rapporto ventilazione/perfusione con ventilazione prevalente del polmone superiore e atelectasie di quello declive; queste possono provocare importanti riduzioni della PaO<sub>2</sub>. Molta attenzione, durante il posizionamento del paziente in narcosi, deve essere posta per evitare lesioni nervose da compressione (SPE, plesso brachiale, rachide cervicale). Il posizionamento sul tavolo ortopedico espone al rischio di una compressione perineale con lesioni della vulva o dello scroto così come una compressione del nervo pudendo interno che può causare dolore severo nel post-operatorio, richiede la massima attenzione e una generosa protezione nell'appoggio perineale.

## 2.3 Anestesia generale

La scelta tra AG e ALR dipende in parte da fattori quali l'esperienza dell'anestesista per le diverse tecniche, il sito e la durata dell'intervento chirurgico e le preferenze del paziente. Il comfort dell'operato, la più facile gestione dei diversi tempi operatori, il controllo delle vie aeree e della ventilazione giustificano la scelta dell'AG nelle procedure più complesse e a maggior rischio emorragico. Tra gli svantaggi della tecnica le ipossiemie conseguenti a un'inadeguata ventilazione o a un'intubazione difficile, e, nel post-operatorio, gli effetti depressivi degli agenti anestetici sulla ventilazione. Nausea e vomito, irritazioni laringotracheali, turbe della deglutizione sono più frequenti dopo AG che dopo ALR. Un trial randomizzato e controllato sostiene che si potrebbe ridurre del 75% la mortalità e del 50% la morbidità maggiore, negli interventi eseguiti in narcosi, ottimizzando il trasporto di

ossigeno in questi pazienti per lo più ipovolemici, ricorrendo ad un adeguata ottimizzazione della volemia nel pre-operatorio (19).

## 2.4 Anestesia locoregionale

Permette di evitare i rischi dell'AG. La conservazione dello stato di coscienza potrebbe ridurre gli stati confusionali post-operatori del soggetto anziano consentendogli una deambulazione e una rialimentazione più precoce. In urgenza, la possibilità di preservare i riflessi faringo-laringei, mette al sicuro dai rischi di inalazione del contenuto gastrico. Nell'insufficiente respiratorio cronico un'anestesia locoregionale permette di evitare la depressione respiratoria residua degli agenti dell'AG. Nel paziente con patologia cardiovascolare, l'indicazione al blocco locoregionale centrale deve essere discussa tenendo conto delle problematiche dovute al blocco simpatico associato. Una riduzione del sanguinamento con l'ALR rispetto all'AG sembrerebbe la conseguenza dell'aumento della capacità venosa nel territorio bloccato (20). Questo effetto sarebbe quindi più evidente quando il sito operatorio è in posizione più elevata (decubito laterale). Inoltre l'assenza della ventilazione artificiale evita l'aumento della pressione venosa a livello del campo operatorio. La riduzione della PAM con l'ALR sembra giocare un ruolo importante, anche se è stata dimostrata una riduzione del sanguinamento con anestesia epidurale senza che vi fosse stata alcuna riduzione della pressione arteriosa durante e/o dopo l'intervento. Più recentemente si è visto che si otteneva una ulteriore riduzione delle perdite ematiche riducendo la PAM da 60 a 50 mmHg (21). Una meta-analisi (22) ha comunque mostrato che con l'ALR si può avere una riduzione significativa delle perdite ematiche (30-50%) negli interventi di artroprotesi; il dato non sarebbe stato confermato nelle fratture di femore dove il sanguinamento è più modesto. Si è evidenziata una riduzione del sanguinamento post-operatorio anche quando l'analgesia epidurale è stata continuata o introdotta nel periodo post-operatorio. La scelta dell'ALR rappresenta quindi uno degli elementi della strategia di economia trasfusionale perioperatoria. La prevenzione del rischio tromboembolico è ampiamente dibattuta. Nella maggior parte degli studi che hanno comparato l'AG con l'ALR, si è riscontrata una riduzione delle trombosi venose post-operatorie. Ciò sarebbe dovuto alla simpaticoplegia che migliorerebbe il flusso sanguigno negli arti inferiori, a una riduzione dell'ipercoagulabilità post-operatoria e a un effetto diretto degli AL, assorbiti in circolo, sulla deformabilità e sull'aggregabilità delle emazie (23). Gli inconvenienti che vengono associati più spesso all'ALR sono la mancanza di comfort perioperatorio e la possibilità di insuccesso del blocco. Questi inconvenienti

possono essere evitati sia ricorrendo a tecniche di sedazione cosciente o a una vera narcosi superficiale per migliorare il comfort del paziente, sia ad un training adeguato degli operatori nelle tecniche di blocco nervoso per prevenire gli insuccessi. La chirurgia traumatologica dell'anca vede coinvolti i metameri che vanno da T12 a S1. I principali nervi coinvolti sono i nervi sottocostali, cutaneo laterale della coscia, femorale e sciatico.

## 2.5 Anestesia spinale

E' la tecnica più utilizzata in questo contesto. Il progresso tecnico e il perfezionamento dei materiali (aghi spinali di piccolo calibro 25-27 G con punte a matita od ogivali) ha drasticamente ridotto il rischio di cefalea post puntura durale (PDPH), complicanza che in ogni caso aveva un'incidenza già molto bassa in questa popolazione di pazienti. La lidocaina somministrata nello spazio subaracnoideo, a qualunque concentrazione utilizzata (5-2%), è stata ritenuta responsabile di irritazioni radicolari transitorie che si sono presentate con un'incidenza anche del 16% (24). Oggi l'anestetico di scelta è la levobupivacaina 0.5%. Il livello metamero raggiunto dipende dalla posizione del paziente durante e subito dopo l'iniezione, dal volume del liquido cefalorachidiano (LCR), dalla baricrità della soluzione e dalla dose utilizzata. Il blocco sensitivo (L5-S1) e motorio è intenso anche con dosi relativamente modeste di AL (meno di 15 mg). L'associazione di adiuvanti quali la clonidina (75-150 mcg) o di oppioidi quali il fentanyl (20-40 mcg), il sufentanil (2-5 mcg), la morfina (100-300 mcg), prolunga ed estende il blocco sensitivo senza aumentare in modo significativo gli effetti secondari. L'uso dell'anestesia spinale in una popolazione di pazienti geriatrici comporta una elevata incidenza di ipotensione (25-82%) che, a causa delle ridotte riserve fisiologiche e della frequente associazione con la malattia coronarica, aumenta il rischio di ischemia miocardica fino a 5 volte rispetto ai pazienti che non sviluppano ipotensione nel corso dell'intervento (25). Esiste una considerevole controversia circa l'uso dei vasopressori o dell'espansione volêmica per prevenire e/o trattare l'ipotensione e peraltro nessuno di questi approcci è completamente scevro di rischi. Un approccio teso a controllare l'ipotensione conseguente al blocco spinale è quello di ridurre le dosi di AL associando un oppioide intratecale il cui effetto analgesico sinergico non si accompagna ad un aumento del grado di blocco simpatico. Lo studio di Ben-David ha impiegato dosi molto ridotte di bupivacaina (4 mg) associate a 20 mcg di fentanyl ottenendo un'analgesia sufficiente per interventi anche molto prolungati (110 min) ed eliminando quasi completamente la necessità di ricorrere ai vasopressori per trattare l'ipotensione (26).

## 2.6 Anestesia generale o anestesia locoregionale?

La scelta della tecnica anestetica è una decisione medica complessa che dipende da molti fattori quali le caratteristiche dei pazienti (età, comorbidità etc.), il tipo di intervento chirurgico, i rischi legati alla tecnica anestesiológica stessa che includono fattori tecnici (vie aeree, blocco regionale, monitoraggio invasivo), tossicità degli anestetici, eventi critici intra e post-operatori, trattamento del dolore post-operatorio. La chirurgia per frattura di femore è una procedura medica molto comune. La popolazione a rischio è anziana e spesso ha numerose comorbidità. Per questa ragione ci si può attendere una mortalità e una morbidità significative in questa popolazione di pazienti. Una revisione della letteratura indica che nessuna di queste tecniche è in grado di offrire un outcome migliore rispetto all'altra. Davis (27) ha descritto la mortalità dopo AG o anestesia spinale per frattura di femore nell'anziano in uno studio multicentrico prospettico e randomizzato. 538 pazienti che hanno subito una fissazione interna per fratture pertrocanteriche o sottocapitate di femore furono randomizzati per ricevere una AG o un'anestesia spinale. La mortalità a un anno fu del 20.4% senza differenze tra i gruppi. La presenza di complicanze post-operatorie quali stroke, polmonite, insufficienza renale era correlata con un aumento della mortalità. O'Hara et al. (28) hanno descritto gli effetti della tecnica anestetica sull'outcome degli interventi per frattura di femore. E' stato condotto uno studio retrospettivo su 9425 pazienti anziani (età media 80.3 anni) operati per frattura di femore. Gli autori non sono stati in grado di dimostrare che l'ALR fosse associata ad un outcome migliore rispetto all'AG. La scelta della tecnica sembra quindi dover dipendere da altri fattori piuttosto che non dalla associata mortalità e morbidità perioperatoria. Urwin et al. (29) hanno condotto una meta-analisi di trials randomizzati che comparavano la mortalità e la morbidità per AG e ALR in pazienti operati per frattura di femore. Sono stati inclusi 15 trials per un totale di 2162 pazienti. In sette trials (1578 pazienti) veniva riportata la mortalità a 30 giorni. La odds ratio di morte nel gruppo ALR versus AG era 0.66. Questo vantaggio non fu più evidenziato se si considerava la mortalità a 3 mesi o oltre. Vi era una tendenza ad un aumento delle perdite ematiche con l'AG soltanto in 3 studi. Comunque i dati di questi 3 studi non hanno dimostrato una differenza significativa tra i gruppi sulle necessità trasfusionali. I dati di 4 trials hanno mostrato un'incidenza di trombosi venosa profonda del 30% per l'ALR e del 51% per l'AG (odds ratio 0.41). Si è altresì evidenziata una riduzione dell'incidenza di embolia polmonare fatale dopo ALR. L'infarto miocardico, gli stati confusionali, descritti in 4 e 3 studi, tendevano ad essere meno frequenti dopo ALR ma

senza raggiungere la significatività. Gli incidenti vascolari cerebrali e l'ipotensione intraoperatoria erano più frequenti ma non significativi con ALR.

## 2.7 Dolore post-operatorio

Un'efficace gestione del dolore post-operatorio sembra avere un impatto significativo sulla riduzione dell'ischemia miocardica perioperatoria. Si deve considerare che un paziente con ischemia post-operatoria ha una probabilità di morte 20 volte superiore rispetto a chi non ce l'ha, che la mortalità a 3 anni dopo frattura di femore è oltre il 30% e che le complicanze sono dovute soprattutto a ischemia (miocardica e cerebrale), polmoniti ed embolia polmonare. Sheinin et al. (30) hanno dimostrato che una efficace analgesia perioperatoria con infusione epidurale continua di bupivacaina e fentanyl riduce in modo significativo l'ischemia miocardica nei pazienti anziani operati per frattura di femore. Il blocco isolato del nervo femorale è largamente utilizzato in traumatologia femorale; l'assenza di complicazioni inerenti questa tecnica consente la sua utilizzazione anche al di fuori del blocco operatorio.

## 2.8 Il rischio tromboembolico

I pazienti che devono essere sottoposti ad intervento per frattura di femore sono ad alto rischio di tromboembolismo venoso e hanno una elevata incidenza di trombosi venose profonde (TVP) e embolia polmonare (EP). Una meta-analisi sull'utilizzo dell'eparina nelle fratture di femore ha dimostrato l'effetto protettivo sulla trombosi venosa profonda con una riduzione del rischio del 60% (31). I fattori che favoriscono la trombosi sono la stasi venosa, l'ipercoagulabilità, le lesioni endoteliali. L'allettamento e l'immobilizzazione nel post-operatorio, l'edema locale e gli ematomi compressivi così come il trauma chirurgico diretto sull'endotelio vascolare, con alterazione della sua funzione antitrombotica, costituiscono altrettanti fattori di rischio per la TVP e l'embolia polmonare. La prevenzione si avvale di mezzi fisici quali le calze elastiche (sempre e comunque raccomandabili) e la compressione pneumatica intermittente che pur essendo efficace, consente una riduzione del rischio tromboembolico al massimo del 50% e sono raccomandate solo nei casi di controindicazioni formali agli anticoagulanti o in associazione ad essi. Degli effetti positivi dell'ALR si è già detto. Le consensus conferences europee e nordamericane sull'argomento hanno concluso che la scelta più appropriata è rappresentata dalle eparine a basso peso molecolare (LMWH) che secondo recenti meta-analisi hanno consentito una riduzione del tasso di trombosi a meno del 20%.

Dopo PTA in anestesia spinale l'uso di LMWH ha permesso di ridurre il rischio di TVP dal 37.3 al 14.1% (32). Al contrario degli americani tutti gli studi europei propongono di iniziare il trattamento 12 ore prima dell'intervento fatto che sembrerebbe logico considerando la genesi della malattia tromboembolica.

## 2.9 La profilassi antitromboembolica e i blocchi centrali

L'uso di LMWH in associazione con i blocchi neuroassiali (prevalentemente con catetere epidurale) ha comportato, soprattutto negli Stati Uniti, un numero piuttosto elevato di complicanze gravi quali l'ematoma spinale. L'incidenza di questa complicanza è di circa 1/220000 in caso di anestesi subaracnoidee e 1/150000 per anestesi peridurali. Nei pazienti che ricevono LMWH è di 1/100000 e di 33/100000 per anestesi subaracnoidee e anestesi peridurali, rispettivamente. Le pubblicazioni sull'argomento e le linee guida internazionali sono state più volte riviste (33) e attualmente numerose sono le precauzioni raccomandate (34) (35) (36) (37). In ogni caso, senza voler minimizzare il problema, è un dato di fatto che in uno studio sulla prevenzione dell'embolia polmonare (38) non si è verificato alcun caso di ematoma spinale nei 4063 pazienti operati per frattura di femore in anestesia locoregionale (inclusi quelli con aspirina ed altre terapie anticoagulanti).

## Capitolo 3. LINEE GUIDA SOSPENSIONE E RIPRESA TERAPIA ANTIAGGREGANTE E ANTICOAGULANTE

---

Per praticare un blocco neuroassiale in modo efficace e sicuro in pazienti in terapia con anticoagulanti o antiaggreganti si fa riferimento a linee guida che diversamente dai protocolli che prevedono un'applicazione rigida e inflessibile, sono raccomandazioni finalizzate a migliorare la qualità, l'efficacia e la sicurezza dell'anestesia locoregionale. Sono sufficientemente forti da influenzare lo standard della pratica clinica e devono incoraggiare lo sviluppo di linee guida locali, adattate alle particolari esigenze di ciascun ospedale, dei membri di unità operative di anestesia, in funzione della tipologia dell'organizzazione e dei pazienti da trattare. Le linee guida comunemente prese in considerazione sono quelle stabilite dall'American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASRA) nel 2015 dopo revisione delle precedenti del 2012 e validate anche dall'organismo Europeo (ESRA) (39) (40).

### 3.1 P2Y12 Inhibitors: Ticlopidine, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor

Le linee guida raccomandano la sospensione di ticlopidina e di clopidogrel 7 giorni prima; quest'ultimo è un pro-farmaco che richiede due passaggi metabolici per essere attivo, il tempo di picco richiede fino a 24 ore, la percentuale di massima inibizione piastrinica è 50-60% e si normalizza dopo 7 giorni dalla sospensione. In pazienti ad alto rischio tromboembolico, la sospensione può avvenire in quinta giornata qualora fosse disponibile un test di funzionalità piastrinica come il VerifyNow P2Y12 o la tromboelastografia. Il prasugrel è un pro-farmaco simile al clopidogrel, con tempo di picco 1 ora, emivita mediana 3.7 ore, provoca il 90% di inibizione piastrinica ma necessita solo di un passaggio metabolico; deve essere sospeso da 7 a 10 giorni prima. Il ticagrelor a differenza degli altri è un inibitore diretto del recettore P2Y12, deve essere sospeso 5 giorni prima e ha rapido effetto con picco di inibizione piastrinica a 2-4 ore. Il metabolismo è epatico e in presenza di insufficienza epatica le concentrazioni sono più alte. Dopo l'intervento la dose giornaliera abituale di 75 mg può essere avviata dopo un intervallo di 12 ore; prasugrel e ticagrelor possono essere somministrati dopo 24 ore (39).

### 3.2 Older Anticoagulants: Warfarin and Acenocoumarol

Per interventi a basso rischio la procedura è sicura in presenza di un INR terapeutico  $< 3$ ; per interventi con medio-alto rischio la sospensione avviene 5 giorni prima per warfarin e 3 giorni con acenocoumarolo e INR normalizzato. Dopo la procedura la somministrazione può avvenire il giorno successivo; in alternativa “terapia ponte” con eparina a basso peso molecolare se il paziente è ad alto rischio di trombosi (39).

Livelli raccomandati di INR per l'esecuzione di blocchi centrali						
INR (riferimento: 0.9-1.2)	Anestesia subaracnoidea			Anestesia peridurale e combinata		
	comfort	morbidity	mortality	comfort	morbidity	mortality
	$< 1.4$	$< 1.8$	$< 2.2$	$< 1.2$	$< 1.6$	$< 1.8$

È raccomandato che l'INR sia misurato il giorno precedente l'intervento chirurgico e, qualora il valore target non sia stato raggiunto, somministrare al paziente una dose di vitamina K seguita da monitoraggio dell'INR la mattina dell'intervento. Dopo la sospensione del farmaco l'INR riflette prevalentemente i livelli di fattore VII, ma i livelli di fattore II e X potrebbero non essere adeguati a garantire un'emostasi normale; pertanto, l'INR eseguito prima di 4-5 giorni dalla sospensione, anche se normale, non è da ritenere sicuro ai fini del rischio di sanguinamento. Nei pazienti ad alto rischio tromboembolico, alla sospensione deve seguire la prescrizione di LMWH e l'ultima dose di questa deve essere somministrata 24 ore prima dell'intervento chirurgico (“bridging therapy”). L'uso concomitante di anticoagulanti e di farmaci che interferiscono con l'aggregazione piastrinica (aspirina, clopidogrel, ticlopidina e i FANS) può aumentare il rischio di sanguinamento, anche senza una modificazione dell'INR. In emergenza, dove un recupero rapido dell'INR è mandatorio, può essere utile la somministrazione di concentrati di complesso protrombinico. Se questo non è disponibile, si può ricorrere alla infusione di plasma fresco. Nei pazienti che richiedono una terapia antinfiammatoria occorre preferire gli inibitori della ciclossigenasi-2 perché hanno minimi effetti sulla funzione piastrinica. Ogni paziente deve essere quindi sottoposto ad un'accurata anamnesi volta a scoprire un eventuale rischio aumentato di sanguinamento. Gli esami di laboratorio coadiuvano l'evidenza clinica. La decisione di praticare un'anestesia neuroassiale in un paziente con disordini ematologici deve essere basata su un'attenta analisi del rapporto rischi-benefici,



dopo una consultazione con lo specialista. Il numero minimo di piastrine richiesto per eseguire la puntura spinale è descritto nella tabella.

Livelli raccomandati di piastrine funzionanti per l'esecuzione di blocchi centrali						
	Anestesia subaracnoidea			Anestesia peridurale e combinata		
	comfort	morbidity	mortality	comfort	morbidity	mortality
PLTS x 10 <sup>9</sup> (Riferimento : 150-350)	> 100	> 50	> 30	> 100	> 80	> 50

### Recommended Intervals Between Discontinuation of the Anticoagulants and Interventional Pain Procedure and the Procedure and Resumption of the Anticoagulant

Anticoagulant	Recommended Interval Between Discontinuation of Drug and Pain Procedure	Recommended Interval Between Pain Procedures and Resumption of Drug
<b>Coumadin</b>	5 d, normalization of INR	24 h
<b>IV heparin</b>	4h	2h *
<b>Subcutaneous heparin</b>	8-10 h	2h *
<b>LMWH</b>	24 h	24h
<b>Fibrinolytic agents</b>	At least 48 h #	At least 48 h #
<b>Fondaparinux</b>	4 d	24 h

# Si noti che i coaguli di sangue non sono completamente stabili fino a circa 10 giorni dopo terapia fibrinolitica e che l'aumento del sanguinamento può verificarsi se la procedura viene fatta entro 10 giorni dalla terapia trombolitica

\* Se durante una procedura con moderato-alto rischio si è verificato sanguinamento dovrebbe essere osservato un intervallo di 24 ore

### 3.3 New Anticoagulants: Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban

A causa della mancanza di studi pubblicati sugli intervalli di sospensione per procedure neuroassiali e la successiva ripresa della terapia, non sono presenti raccomandazioni nelle linee guida pubblicate dall'ASRA (39); le linee guida Europee (40) basate sugli studi condotti in Scandinavia (41) da Rosencher et al (42) propongono un intervallo di due emivite tra l'interruzione del farmaco e la puntura spinale. Il 25% dei farmaci in questione rimane nel plasma dopo due emivite mentre solo il 3% dopo cinque emivite. In considerazione di ciò l'ASRA propone un intervallo di cinque emivite e se il rischio tromboembolico è elevato è consigliata una terapia ponte con LMWH. Per le procedure a basso rischio va effettuata una stratificazione del rischio per prendere in considerazione l'eventuale sospensione; è consigliato un intervallo di due emivite. Se il rischio è medio-alto l'intervallo è di cinque emivite. Nel dettaglio, il dabigatran è un inibitore della trombina che agisce indipendentemente dall'antitrombina; raggiunge il picco plasmatico da 1.5 a 3 ore dall'assunzione del pro-farmaco poi idrolizzato dalle esterasi gastriche nella forma attiva. Un'emivita è di 14-17 ore, l'emivita di eliminazione è raddoppiata da 14 a 28 ore solo in presenza di insufficienza renale terminale ed è controindicato in presenza di clearance renale < 30. L'aPTT si allunga con andamento curvilineo; il PT è molto sensibile agli effetti del dabigatran e rileva la presenza del farmaco ma non ne quantifica gli effetti. Il fattore VIIa ricombinante (NovoSeven®) è raccomandato in caso di emorragia. L'ASRA consiglia un intervallo di sospensione di cinque emivite pari a 4-5 giorni, l'ESRA consiglia un intervallo minimo di 48 ore. La ripresa della terapia è consigliata dopo 12 ore se il rischio tromboembolico è elevato (43) (44). Il rivaroxaban è un inibitore diretto del fattore Xa, le concentrazioni plasmatiche massime si osservano dopo 2.5 ore; l'emivita varia da 5.7 a 9.2 ore. Una correlazione lineare è stata osservata tra gli effetti del farmaco e il PT; l'INR non è raccomandato. Il complesso di concentrato di protrombina (PCC) inverte in vitro l'attività anticoagulante. L'intervallo di sospensione è di cinque emivite che corrispondono a 3 giorni; l'ESRA consiglia un intervallo di tempo tra la sospensione del farmaco e la puntura spinale di almeno 18 ore. La ripresa della terapia può essere presa in considerazione in caso di alto rischio tromboembolico ma la dose consigliata è la metà di quella abituale. L'apixaban è un inibitore del fattore Xa, raggiunge concentrazioni plasmatiche di picco in 1-2 ore, ha un'emivita di 13.5 ore circa dopo dose singola di 20 mg. Il test anti-Xa è il più sensibile per il monitoraggio clinico dell'effetto anticoagulante. E' consigliato un intervallo di cinque emivite di sospensione pari a 3 giorni; tuttavia data

l'ampia variabilità farmacocinetica è opportuno un intervallo di 3-5 giorni. L'ESRA consiglia un intervallo di sospensione di 48-72 ore. La ripresa della terapia può avvenire dopo 24 ore, in presenza di elevato rischio tromboembolico la metà della dose abituale può essere somministrata dopo 12 ore (45) (46).

### Recommended Intervals Between Discontinuation of the New Anticoagulants and Interventional Pain Procedure and Between the Procedure and Resumption of the New Anticoagulants

<b>Drug</b>	<b>Half-life</b>	<b>Recommended Interval Between Discontinuation of Drug and Interventional Pain Procedure* (5 Half-lives) **</b>	<b>Recommended Interval Between Procedure and Resumption of Drug</b>
<b>Dabigatran</b>	12-17 h	4-5 d	24 h
	28 h (renal disease)	6 d (renal disease)	
<b>Rivaroxaban</b>	9-13 h	3 d	24 h
<b>Apixaban</b>	15.2±8.5 h		24 h

\* Le procedure includono interventi a medio-alto rischio. Per le procedure a basso rischio, dovrebbe essere seguito un processo decisionale condiviso e un intervallo di 2 emivite può essere preso in considerazione

\*\* A causa della mancanza di studi pubblicati e in considerazione dei rischi aggiuntivi in pazienti con anomalie della colonna vertebrale il limite superiore dell'emivita di ogni farmaco è di 5 emivite. Si consiglia un intervallo più lungo vista la potenza e l'ampia variabilità farmacocinetica di questi farmaci

## Summary of periprocedural management of anticoagulants and antiplatelet medications

Drug	When to stop			When to restart
	High risk procedures	Intermediate risk procedures	Low risk procedures	
<b>ASA and ASA combinations</b>	-Primary prophylaxis: 6 days -secondary prophylaxis: shared assessment and risk stratification	Shared assessment and risk stratification* <sup>#</sup>	No	24 hours
<b>NSAIDs</b>	5 half-lives	No <sup>‡</sup>	No	24 hours
Diclofenac	1 day			
Ketorolac	1 day			
Ibuprofen	1 day			
Etodolac	2 days			
Indomethacin	2 days			
Naproxen	4 days			
Meloxicam	4 days			
Nabumetone	6 days			
Oxaprozin	10 days			
Piroxicam	10 days			
<b>Phosphodiesterase Inhibitors</b>				
Cilostazol	2 days	No	No	24 hours
Dipyridamole	2 days	No	No	
ASA combinations	Follow ASA recommendations	Shared assessment and risk stratification*		
<b>Anticoagulants</b>				
Coumadin	5 days, normal INR	5 days, normal INR	-No - shared assessment and risk stratification*	24 hours
Acenocoumarol	3 days, normal INR	3 days, normal INR	-No - shared assessment and risk stratification*	24 hours
IV heparin	4 hours	4 hours	4 hours	2 hours**
Subcutaneous heparin, BID & TID	8-10 hours	8-10 hours	8-10 hours	2 hours
LMWH: prophylactic	12 hours	12 hours	12 hours	-4 hours after low risk -12-24 hours after medium/high risk pain procedures
LMWH: therapeutic	24 hours	24 hours	24 hours	-4 hours after low risk procedures -12-24 hours after medium/high risk pain procedures

Drug	When to stop			When to restart
	High risk procedures	Intermediate risk procedures	Low risk procedures	
<b>Fibrinolytic agents</b>	48 hours	48 hours	48 hours	48 hours
Fondaparinux	4 days	4 days	shared assessment and risk stratification	24 hours
<b>P2Y12 inhibitors</b>				
Clopidogrel	7 days	7 days	No	12-24 hours
Prasugrel	7-10 days	7-10 days	No	12-24 hours
Ticagrelor	5 days	5 days	No	12-24 hours
<b>New anticoagulants</b>				
Dabigatran	4-5 days 6 days (impaired renal function)	4-5 days 6 days (impaired renal function)	shared assessment and risk stratification*	24 hours
Rivaroxaban	3 days	3 days	shared assessment and risk stratification*	24 hours
Apixaban	3-5 days	3-5 days	shared assessment and risk stratification*	24 hours
<b>Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors</b>				
Abciximab	2-5 days	2-5 days	2-5 days	8-12 hours
Eptifibatide	8-24 hours	8-24 hours	8-24 hours	8-12 hours
Tirofiban	8-24 hours	8-24 hours	8-24 hours	8-12 hours
<b>Antidepressants and Serotonin Reuptake Inhibitors (SRIs)</b>	See text and table 6	No	No	See text and table 6

Major areas of differences from the ASRA guidelines for regional anesthesia are in yellow boxes.  
New medications since the latest ASRA guidelines for regional anesthesia are in blue boxes.

\* Vedi testo dettagliato nella sezione corrispondente (39)

\*\* Se durante una procedura con moderato-alto rischio si è verificato sanguinamento dovrebbe essere osservato un intervallo di 24 ore

# Occorre tenere in considerazione l'eventuale sospensione dell'aspirina per alcune procedure a rischio intermedio tra cui l'iniezione epidurale cervicale interlaminare di steroidi e i blocchi del ganglio stellato dove le configurazioni anatomiche specifiche possono aumentare il rischio e le conseguenze di sanguinamento procedurale

± Occorre tenere in considerazione l'eventuale sospensione di NSAIDs per alcune procedure a rischio intermedio tra cui l'iniezione epidurale cervicale interlaminare di steroidi e i blocchi del ganglio stellato dove le configurazioni anatomiche specifiche possono aumentare il rischio e le conseguenze di sanguinamento procedurale

## Capitolo 4. IL TROMBOELASTOGRAMMA

---

L'indagine tromboelastografica valuta le capacità viscoelastiche del coagulo ematico, dalla sua formazione alla sua lisi in aggiunta ai comuni test di laboratorio a disposizione utilizzati di routine per definire il profilo emocoagulativo, quali PT (che valuta l'integrità della via estrinseca (fattore VII) e della via comune, fattori X, V e II), INR (che riflette prevalentemente i livelli di fattore VII, il valore normale è compreso tra 0.87 ed 1), aPTT (esprime una misura della funzionalità della via intrinseca e comune della cascata coagulativa, il valore normale varia da 25.1 a 36.5 secondi), fibrinogeno (i valori normali sono compresi tra 200 e 450 mg/dl, riflettono la capacità e l'attività emostatica dell'organismo), conta piastrinica (che valuta la componente cellulare dell'emostasi, una normale conta è di circa 150000-400000 piastrine per microlitro (10<sup>6</sup>/Litro) di sangue) e D-dimero (è uno dei frammenti di degradazione prodotti dalla lisi della fibrina stabilizzata, la cui concentrazione nel sangue è < 0.3 mg/dl). Le prime applicazioni della tromboelastografia avvennero nell'ambito della chirurgia addominale maggiore (trapianti di fegato) e della cardiocirurgia; fu introdotta per la prima volta da Hartert, ad Heidelberg, in Germania nel 1948 ma entrò nella pratica clinica 25 anni più tardi ad opera di Kang a Pittsburgh e progressivamente abbandonata per la scarsa riproducibilità della metodica e per il lungo tempo necessario all'analisi del campione. L'introduzione di un convertitore analogico in grado di tradurre il segnale elettromeccanico in un segnale elaborabile da un software ha ridotto i tempi di esecuzione e di lettura del grafico migliorandone la riproducibilità. Il tromboelastografo è stato modificato anche nelle sue dimensioni pertanto il suo utilizzo è divenuto routinario nella clinica dei trapianti di fegato ed in cardiocirurgia. Nel corso degli anni, l'utilizzo della tromboelastografia si è ampliato alla chirurgia addominale maggiore, urologica, vascolare, ostetrica e traumatologica ortopedica con lo scopo di ottimizzare e minimizzare l'uso degli emocomponenti in caso di perdite ematiche intraoperatorie. Il TEG consente la valutazione del sanguinamento dovuto ad una mancata emostasi chirurgica, ad una disfunzione piastrinica, ad anomalie delle proteasi della coagulazione o dei loro inibitori, oppure se è associato ad un'eccessiva precoce fibrinolisi guidando alla terapia in modo mirato. I vantaggi teorici del TEG risiedono nella facilità di esecuzione dell'esame e nella velocità della lettura dei risultati ottenuti (circa 20 min).

## 4.1 Principi del tromboelastogramma

La tecnica consiste nel collocare, con un'apposita pipetta, una quantità nota di sangue (0.36 ml) dentro un contenitore riscaldato (cuvetta) (37°C); qui s'immerge un pistoncino sospeso, connesso ad un filo di torsione. Il contenitore inizia a ruotare lentamente avanti e indietro con un angolo di 4.45 gradi. I legami di fibrina che si formano tra le pareti del contenitore e quelle del pistone, ivi immerso, determinano il movimento del filo di torsione. Quando inizia il processo di coagulazione, con la formazione di fibrina, l'ago viene inglobato nel complesso fibrina-piastrine ed inizia ad oscillare in maniera solidale con l'oscillazione della cuvetta. Al momento di massima solidità del coagulo corrisponde la maggiore oscillazione dell'ago, che diminuisce quando inizia il processo che porta alla lisi dello stesso. Nei tromboelastografi degli anni '60 il filo di torsione era collegato ad un pennino ad inchiostro che registrava l'ampiezza delle oscillazioni trasmesse dal filo di torsione su di un rullo di carta mobile (2 mm/min); il profilo di queste oscillazioni dava origine al tromboelastogramma. Con l'avvento dell'elettronica e dei computer si è sostituito il pennino con un software, il rullo di carta con lo schermo del computer e l'archivio cartaceo con un database. L'oscillazione meccanica dell'ago viene tradotta da un trasduttore elettro-meccanico e quindi convertita in segnale analogico elaborato da un software e monitorizzato in tempo reale tramite computer. La tromboelastografia è un esame che ci fornisce la rappresentazione grafica della formazione del coagulo, sfruttando le capacità viscoelastiche del sangue che si trasforma in coagulo (47). I campioni di sangue nativo intero possono essere modificati con aggiunta di reagenti al campione in vitro:

- Attivatori (celite, caolino, fattore tissutale, trombina, DAPPTIN, ecc.)
- Neutralizzatori dell'eparina (eparinasi, protamina)
- Agenti di blocco delle piastrine (Reopro, Integrilin, Aggrastat, ecc.)
- Farmaci antifibrinolitici (acido epsilon-amino-caproico, acido tranexamico, aprotinina)

I metodi TEG attivati da caolino (silicato di alluminio idrato) che attiva la via intrinseca della coagulazione tramite il fattore XII vengono utilizzati per ridurre il tempo di esecuzione di un campione TEG fino alla metà. L'eparinasi è un enzima che neutralizza in modo rapido e specifico le proprietà anticoagulanti dell'eparina; scinde l'eparina in piccoli frammenti inattivi senza influenzare la funzione di altri componenti del sangue coinvolti

nella coagulazione. L'eparinasi contenuta in una cuvetta neutralizza circa 6 UI di eparina per ml di sangue (48).

## 4.2 Principali parametri del tromboelastogramma

Graficamente il TEG è caratterizzato principalmente da:

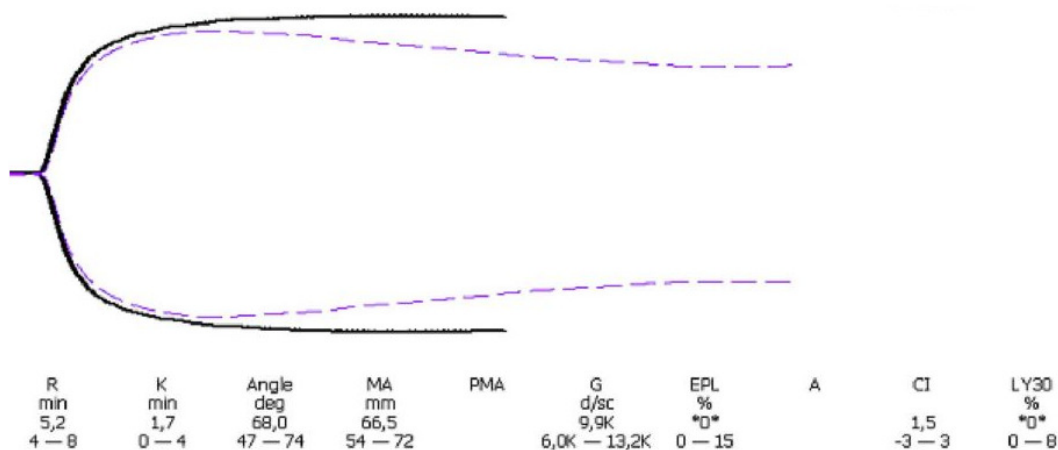
- **R (Reaction Time):** graficamente coincide con la retta che va dal punto d'inizio dell'esame sino al punto in cui il tracciato raggiunge l'ampiezza di 2 mm (v.n. 19-28 mm o 4-8 min.). Rappresenta il tempo di latenza prima dell'innescio della coagulazione e della comparsa dei primi filamenti di fibrina; dipende sia dai fattori plasmatici della coagulazione che dalla presenza di sostanze anticoagulanti in circolo. Tutti i fattori che influenzano la formazione di fibrina modificano i valori della R; una R allungata è segno di carenza di fattori plasmatici e/o di presenza di sostanze anticoagulanti e/o di una grave ipofibrinogenemia. I farmaci che possono provocare un prolungamento della R sono gli anticoagulanti. Il valore R misura anche la tendenza alla ipercoagulabilità ed in questo caso sarà accorciato rispetto ad i valori normali. Una R più breve è segno di ipercoagulabilità.
- **K (Clot formation time):** graficamente è il tratto che va dal punto in cui si ha la formazione della fibrina sino a quello in cui l'ampiezza del TEG raggiunge i 20 mm (v.n. 8-13 mm o 1-4 min); rappresenta la formazione del coagulo ed è strettamente connesso alla funzione piastrinica, ai fattori plasmatici e al fibrinogeno. Un valore di K aumentato indica un rallentamento nella formazione del coagulo, mentre un valore di K diminuito è segno d'ipercoagulabilità.
- **Angolo- $\alpha$ :** graficamente è l'angolo tra la linea di mezzo del TEG e la tangente alla curva esterna del TEG (v.n. 29-43 deg); rappresenta l'accelerazione con cui si forma il coagulo. Un valore dell'angolo- $\alpha$  diminuito indica un'ipocoagulabilità, mentre un valore aumentato indica ipercoagulabilità.
- **MA (Massima Ampiezza):** graficamente è data dalla massima ampiezza raggiunta dal grafico e rappresenta la forza del coagulo (v.n. 48-60 mm); è strettamente connessa al numero e alla funzionalità delle piastrine e alla loro interazione con la fibrina.
- **A (Ampiezza dopo 60 min.):** è il valore della massima ampiezza dopo 60 min. e fornisce indicazioni sulla stabilità del coagulo.



- Coagulation index (v. n. da -3 a +3), rappresenta il risultato di un'analisi lineare di R, K, angolo alfa e MA; esprime un giudizio generale di ipo- normo- o iper-coagulabilità.
- LY30 o LY60: la riduzione di consistenza del coagulo viene espressa come percentuale di lisi a 30 min. o a 60 min. (v.n. 0-8 %). La progressiva riduzione di ampiezza del tracciato indica la lisi del coagulo ad opera della plasmina. Il processo viene percepito come una diminuzione del numero di oscillazioni dell'ago il quale diventa meno solidale al coagulo.

### 4.3 Tipologia di tracciati del tromboelastogramma

#### Tracciato normale

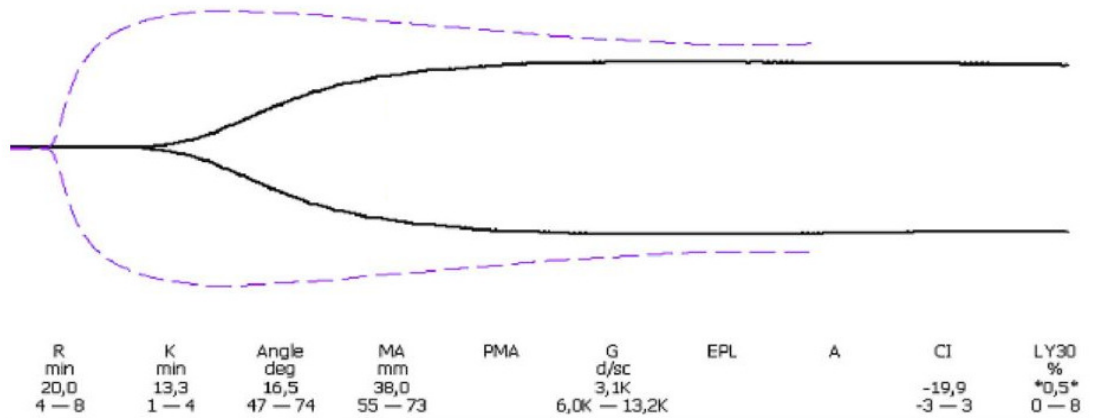


Il tracciato TEG presenta valori compresi nei range di normalità; in particolare:

- R = 5.2 min (v.n.= 4-8 min)
- K = 1.7 min (v.n.= 1-4 min)
- $\alpha$ -angle = 68 deg (v.n.= 55-73 deg)
- MA = 66.5 mm (v.n.= 55-73 mm)

Questi valori portano ad un valore globale CI pari a 1.5 (v.n.= -3 - +3); non si denota lisi del coagulo, come documentato dal valore LY30 = 0 % (v.n.= 0-8%).

## Deficit dei fattori della coagulazione

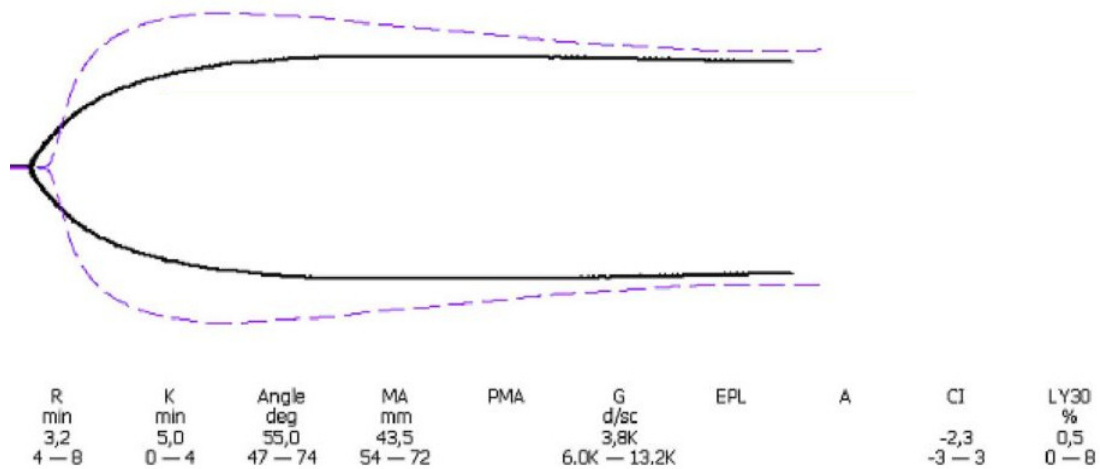


Il deficit dei fattori della coagulazione può essere congenito, come nel caso specifico delle emofilie, acquisito, in presenza di epatopatia oppure iatrogeno, conseguenza della somministrazione di anticoagulanti. La scarsità di fibrina formata deprime in toto i valori dei parametri tromboelastografici e determina R e K prolungati, MA e  $\alpha$ -angle diminuiti, CI marcatamente negativo:

- R = 20 min
- K = 13.3 min
- $\alpha$ -angle = 16.5 deg
- MA = 38 mm
- CI = -19.9
- LY30 = 0.5 %

Questa condizione può essere corretta attraverso l'infusione di plasma fresco, fattori della coagulazione e/o solfato di protamina.

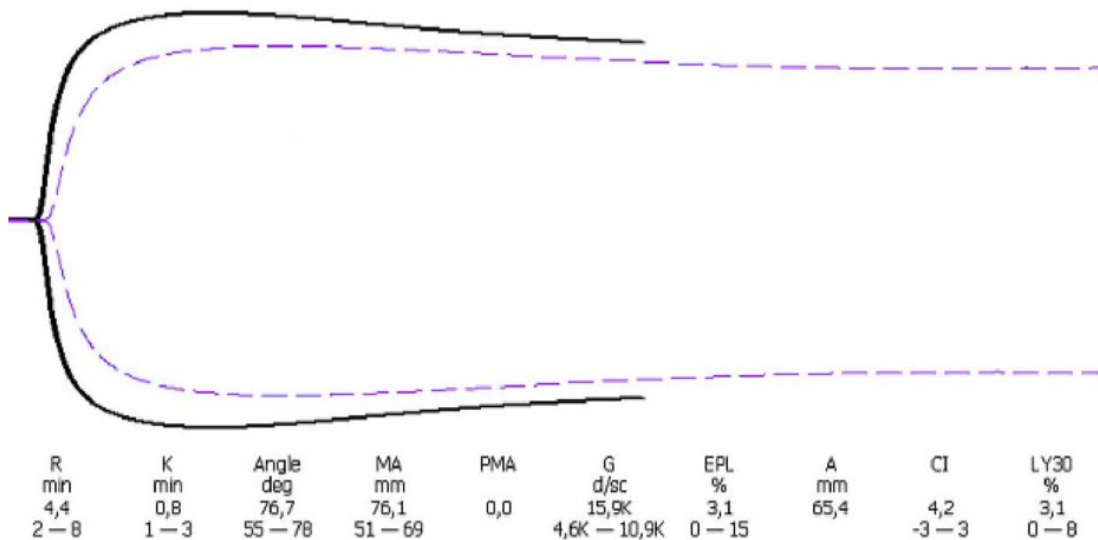
## Disfunzione piastrinica



Questo profilo caratterizza le ipopiastrinemie da causa immunologica (porpora trombotica trombocitopenia), ereditaria (amegacariocitosi), iatrogena (da FANS) o associata ad uremia ed ipersplenismo, ma non le forme immunitarie di ipopiastrinemia. Il trattamento consiste nella somministrazione di piastrine e nella sospensione di eventuali terapie in atto a base di farmaci soppressori-inibitori. I valori di formazione della fibrina e di interazione con le piastrine risultano normali, mentre risalta un valore MA depresso a causa della scarsa attività delle piastrine stesse:

- R = 3.2 min
- K = 5.0 min
- $\alpha$ -angle = 55.0 deg
- MA = 43.5 mm
- CI = -2.3
- LY30 = 0.5 %

## Ipercoagulazione

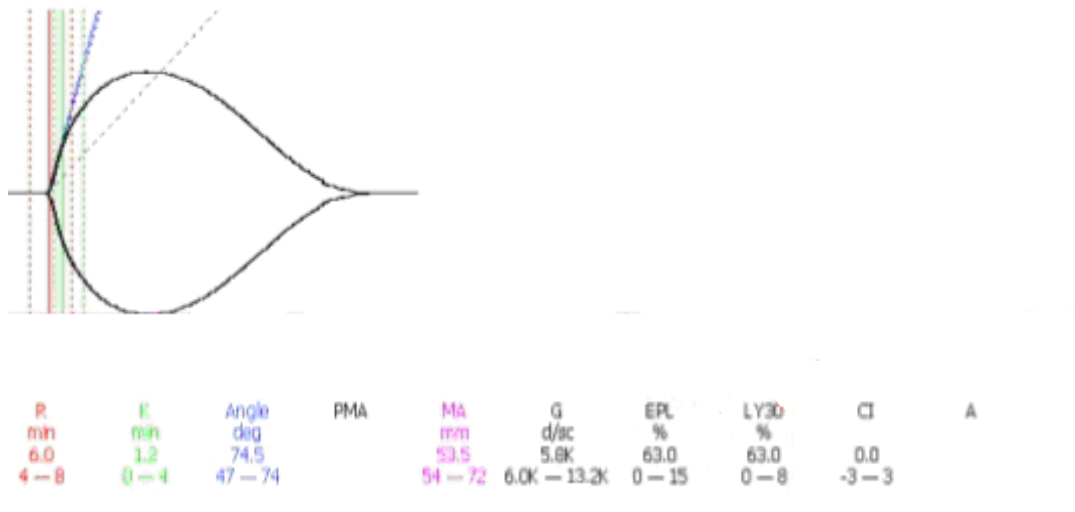


La condizione di ipercoagulabilità è espressa da un elevato valore di MA e da un incremento dell'ampiezza dell' $\alpha$ -angle, espressione di una cinetica coagulativa globale rapida.

- R = 4.4 min
- K = 0.8 min
- $\alpha$ -angle = 76.7 deg
- MA = 76.1 mm
- CI = 4.2
- LY30 = 3.1 %

Il fatto che il valore R sia pressoché normale porta ad ipotizzare che lo stato di ipercoagulabilità, in questo caso, riconosca una causa piastrinica piuttosto che enzimatica.

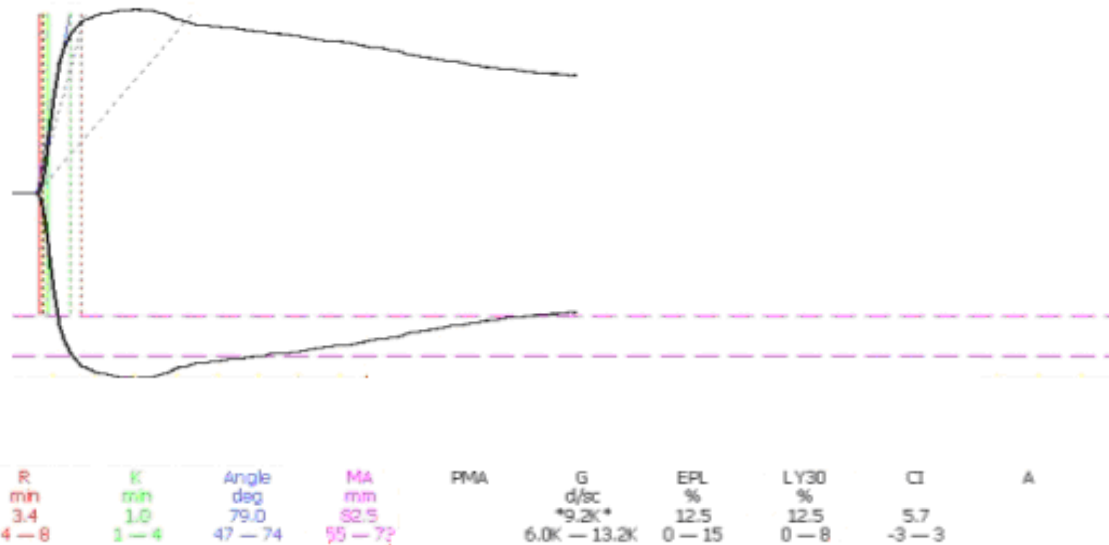
## Fibrinolisi primaria



La fibrinolisi primaria è caratterizzata, dal punto di vista tromboelastografico, dal classico andamento a cipolla del tracciato, dalla carente attività piastrinica, espressa da un MA ridotto e dalla riduzione di ampiezza del tracciato dopo 30 min, come documentato da un valore di LY30 enormemente più elevato rispetto al range di normalità. I valori che esprimono la funzionalità dei fattori della coagulazione e la formazione di fibrina sono, invece, pressoché normali.

- R = 6.0 min
- K = 1.2 min
- $\alpha$ -angle = 74.5 deg
- MA = 53.5 mm
- CI = 0.0
- LY30 = 63 %

## Fibrinolisi secondaria



La fibrinolisi secondaria è caratterizzata da una situazione ipercoagulativa e si manifesta con un'elevata coagulazione iniziale, mentre, il fenomeno di retrazione del coagulo è espresso da un valore LY30 elevato (12.5%). È proprio quest'ultimo parametro che ci permette di distinguere lo stato di ipercoagulabilità dalla fibrinolisi secondaria.

- R = 3.4 min
- K = 1.0 min
- $\alpha$ -angle = 79.0 deg
- MA = 82.5 mm
- CI = 5.7
- LY30 = 12.5 %

#### 4.4 Utilizzo della tromboelastografia in pazienti in trattamento con anticoagulanti e antiaggreganti

La tromboelastografia è utile nell'assessment perioperatorio e nella gestione delle anomalie della coagulazione ed è sensibile e specifico per la valutazione dell'effetto anticoagulante dell'eparina (con l'uso di eparinasi). Anche se il suo uso in pazienti che assumono warfarin non è ben descritto il tempo R rimane entro limiti normali finché l'INR è  $< 2$ . Dato che l'INR riflette solo una porzione isolata della coagulazione, viene valutato in fase pre-operatoria e se  $> 1.5$  è correlato ad un aumento del rischio di sanguinamento. I tempi di R e K del TEG, che riflettono la formazione di fibrina nel contesto di tutta la coagulazione del sangue, non sembrano essere sensibili a piccoli cambiamenti dell'INR e possono essere utili nella valutazione pre-operatoria dei pazienti che hanno un rischio teorico di ipercoagulabilità dopo la sospensione della terapia. In alcuni studi è stato visto, in base ai valori di PT e INR, un notevole effetto correlato al warfarin e i valori TEG R-Time con caolino attivato erano nel range di normalità in quasi la metà. Gli altri parametri TEG (K-Time,  $\alpha$ -angle, MA) erano praticamente sempre nel range di normalità. Diversi articoli di revisione hanno sottolineato l'importanza di conoscere la "variante assay" (attivatore della coagulazione) utilizzata; tra i reagenti che possono essere utilizzati il caolino (attivatore della via intrinseca) e il fattore tissutale (attivatore della via estrinseca). Il valore dell'aPTT correla la via intrinseca e il PT quella estrinseca; più specificamente, il caolino è un attivatore della via intrinseca, quindi il tempo di coagulazione (R-Time) è sensibile all'eparina (49) (50). La tromboelastografia è stata recentemente utilizzata per monitorare e differenziare le due classi di NOACs, gli inibitori diretti della trombina (dabigatran) e gli inibitori del fattore Xa (rivaroxaban e apixaban), per quantificarne gli effetti di questi farmaci e gestire le complicanze legate al loro utilizzo. In caso di sviluppo di diatesi emorragica non ci sono test per rilevare e monitorare questi farmaci; i test più utili sono il tempo di protrombina e il tempo di tromboplastina parziale. La tromboelastografia guida l'eventuale somministrazione di prodotti del sangue; fornisce informazioni sulla presenza di EBPM ed eparina non frazionata e utilizzando cuvette con eparinasi il test illustra se gli effetti sono stati completamente invertiti. Monitorando l'attività anticoagulante del dabigatran e la sua parziale inattivazione ad opera del fattore VII attivato ricombinante è stato visto che alla tromboelastografia la sua presenza nel sangue risulta da un aumento di R-Time, del tempo di formazione del trombo, da una riduzione dell' $\alpha$ -angle, di A5, A10, MA e MRTG. L'aggiunta di rFVIIa al campione riduce R-Time e TMRTG, aumentando  $\alpha$ -

angle, A5, A10 e MA. In definitiva, la tromboelastografia mostra la presenza di dabigatran e la sua anticoagulazione ma non è stato stabilito il potenziale dose-effetto. Utilizzando il reagente caolino, i valori R-Time, K-Time,  $\alpha$ -angle e MRTG sono in grado di rilevare la presenza di rivaroxaban con significatività statistica  $P<0.05$  mentre per apixaban e dabigatran la significatività statistica è  $P<0.04$ . I valori MA per rivaroxaban e dabigatran non cambiano rispetto ai controlli, dimostrando la mancanza del loro contributo nel formare il coagulo. I valori R-Time per tutte le dosi di dabigatran, nonché per le più alte concentrazioni di rivaroxaban e apixaban testate, sono significativamente superiori rispetto al range di normalità. Successivamente sono stati testati con rapid TEG: il parametro TEG ACT distingue le diverse concentrazioni dei tre farmaci indicando una buona curva dose-risposta; K-Time,  $\alpha$ -angle e MRTG non variano alle diverse concentrazioni testate. Il valore MA cambia solo per dabigatran alla concentrazione di 550 ng/ml. Con l'Ecarin Test si vede la riduzione di R-Time, K-Time e TMRG mentre aumentano  $\alpha$ -angle e MRTG. Il valore MA varia solo per apixaban. La tromboelastografia mostra la presenza di attività residua dopo sospensione con l'aumento del parametro R-Time (Kaolin-test). Se in corso di shock emorragico il valore R-Time è allungato dopo rianimazione e correzione del sanguinamento gli effetti dei NOACs persistono, fornendo una guida ad una terapia mirata. Il test con Ecarin distingue dabigatran dagli inibitori del fattore Xa, con R-Time ridotto per dabigatran e drasticamente ridotto per apixaban e rivaroxaban indipendentemente dalle dosi testate (51) (52). La ricerca di un point-of-care della funzionalità piastrinica è stata al centro di molte ricerche: la tromboelastografia può essere utilizzata per monitorare l'effetto dei farmaci antiaggreganti piastrinici. Ha potenzialmente un ampio campo di applicazione da utilizzare per il monitoraggio dell'efficacia della terapia ed è un possibile predittore perioperatorio di sanguinamento. In uno studio è stato valutato il rischio di sanguinamento e di esiti avversi previsti dal TEG con mappatura piastrinica (TEG-PM) nei pazienti che assumevano clopidogrel e che non potevano sospendere la terapia entro 7 giorni da procedure di chirurgia non cardiaca. La mappatura piastrinica tromboelastografica utilizzata per misurare la percentuale di inibizione del recettore piastrinico adenosina 5'-difosfato (ADP-PRI) ha messo in evidenza che in pazienti ad alto rischio era significativamente maggiore la richiesta di trasfusione intraoperatoria di emazie rispetto ai loro controlli appaiati con una forte correlazione positiva tra percentuale ADP-PRI e le unità GRC intraoperatorie trasfuse (53) (54).



## Capitolo 5. SCOPO DELLA TESI

---

La frattura di collo di femore è un'evenienza che colpisce prevalentemente persone anziane in cui sono presenti importanti comorbidità che vanno ad aggravare lo stato di salute e quindi il rischio perioperatorio. Scopo del nostro lavoro è quello di studiare l'utilità del TEG nel monitoraggio pre-operatorio (ingresso in reparto) e post-operatorio (48 ore dopo l'intervento) del profilo coagulativo dei pazienti sottoposti a stabilizzazione chirurgica in terapia con antiaggreganti e anticoagulanti orali confrontati con un ugual numero di pazienti non in terapia. Il TEG pre-operatorio è stato effettuato per quantificare gli effetti di questi farmaci, escludere l'attività residua ed eseguire in sicurezza un blocco neuroassiale. La valutazione a 48 ore è stata effettuata per valutare il ruolo dei parametri tromboelastografici nel monitoraggio degli stati di ipercoagulabilità, il rischio tromboembolico e la ripresa della terapia. Oggetto di studio sono state le problematiche perioperatorie dei pazienti per i quali l'intervento ortopedico è stato posticipato oltre le 48 ore, in particolare sono state valutate le ragioni anestesilogiche del differimento dell'intervento chirurgico, l'influenza della tecnica di anestesia sulla mortalità e morbidità post-operatorie e il recupero funzionale a 30 giorni dall'intervento.

## Capitolo 6. MATERIALI E METODI

---

Da Febbraio 2016 a giugno 2016 abbiamo svolto uno studio su pazienti ricoverati c/o l'U.O. Traumatologia D.E.U. P.O. Cisanello di Pisa e operati per stabilizzazione di frattura di collo di femore. Sono stati reclutati 30 pazienti divisi in due gruppi, rispettivamente 15 pazienti in terapia con antiaggreganti o anticoagulanti e 15 pazienti non in terapia (gruppo controllo). La stabilizzazione è avvenuta con intervento chirurgico di endoprotesi cementata e non, di osteosintesi con chiodo endomidollare o con chiodo endomidollare e viti. Entrambi i gruppi sono stati sottoposti a TEG pre-operatorio con il reagente Kaolin e post-operatorio a 48 ore con il reagente Heparinase. L'indagine tromboelastografica (TEG) è stata eseguita con Haemoscope thrombelastograph Haemostasis Analyzer (TEG®) modello 5000. Per eseguire l'indagine tromboelastografica sono stati prelevati circa 2 ml di sangue intero da un accesso venoso periferico del paziente. Successivamente 1 ml di sangue è stato prelevato ed immesso in una provetta

contenente il reagente Kaolin. Per mezzo di una pipetta graduata sono stati prelevati 360 µl di sangue che sono stati trasferiti all'interno di una cuvetta chiara (indagine pre-operatoria) o blu (reagente Heparinase, indagine post-operatoria a 48 ore) dando così inizio all'analisi tromboelastografica previa calibrazione del canale da utilizzare. La profilassi tromboembolica è stata iniziata, per ogni paziente, il giorno antecedente all'intervento chirurgico, con LMWH. I parametri presi in considerazione prima, durante e dopo la procedura sono visibili nel format.

Paziente n° __ Nome Cognome: _____
Recapito telefonico: _____
Sesso: __                      Età: __
Comorbidità:
ASA score: __
Tipo frattura:
Tipo intervento:
Timing Chirurgico (giorno del ricovero, entro 24 h, entro 48 h, >48 h):
Timing sospensione Anticoagulanti/antiaggreganti-chirurgia:
Durata intervento:
Tipo anestesia:
Perdite ematiche:
Trasfusioni intra-operatorie:
Trasfusioni post-operatorie:
Valore Hb e PLT pre-operatorio:
Valore Hb e PLT a 48 ore:
Valore PT, INR, aPTT, Fibrinogeno, D-Dimero pre-operatorio:
Valore PT, INR, aPTT, Fibrinogeno, D-Dimero a 48 ore:
TEG pre-operatorio (Kaolin)
TEG a 48 ore (Kaolin with Heparinase)

## Capitolo 7. RISULTATI

---

GRUPPO 1: 15 pazienti in terapia con antiaggreganti o anticoagulanti, di questi:

- ✓ 9 in terapia con nuovi anticoagulanti orali (dabigatran, apixaban e rivaroxaban)
- ✓ 2 in terapia con vecchi anticoagulanti orali (warfarin)
- ✓ 4 in terapia con antiaggreganti (clopidogrel in associazione a cardioaspirina, ticlopidina)

GRUPPO 2: 15 pazienti (controllo).

	GRUPPO 1	GRUPPO 2 (controllo)
<b>Rapporto M/F</b>	5/10	5/10
<b>Età media</b>	86.13 anni $\pm$ 4.99 DS	80.73anni $\pm$ 12.09 DS
<b>ASA 2</b>	-----	13.3%
<b>ASA 3</b>	73.3%	86.7%
<b>ASA 4</b>	26.7%	-----

La prevalenza di comorbidità è stata la seguente:

- Comorbidità cardiologiche in 13 casi (86.6%), gruppo 1; 13 casi (86.6%), gruppo 2.
- Comorbidità vascolari in 9 casi (60%), gruppo 1; 5 casi (33.3%), gruppo 2.
- Decadimento cognitivo in 6 casi (40%), gruppo 1; 5 casi (33.3%), gruppo 2.
- Comorbidità respiratorie in 5 casi (33.3%), gruppo 1; 2 casi (13.3%), gruppo 2.
- Comorbidità metaboliche in 4 casi (26.7%), gruppo 1; 6 casi (40%), gruppo 2.
- Comorbidità renali in 2 casi (13.3%), gruppo 1; 2 casi (13.3%).

	GRUPPO 1	GRUPPO 2 (controllo)
<b>TIMING CHIRURGICO</b>		
Giornata ricovero-entro 24 h	33.3%	66.7%
Entro 48 h	20%	26.7%
> 48 h	46.7%	6.6%
<b>TIPO INTERVENTO</b>		
Chiodo endomidollare	53.3%	73.4 %
Chiodo+viti	6.7%	-----
Protesi cementata	26.7%	20%
Protesi non cementata	13.3%	6.6%
<b>DURATA INTERVENTO</b>	73'±22.01 DS	70'±22.6 DS

	GRUPPO 1	GRUPPO 2 (controllo)
<b>TIPO ANESTESIA</b>		
<b>SPINALE</b>	40%	73.3%
<b>AG</b>	60%	26.7%
<b>PERDITE EMATICHE</b>	Media 283.33 ml±212.69 DS	250 ml±171.13 DS
<b>TRASFUSIONE EMAZIE</b>		
<b>Pre-operatoria</b>	6.7%	6.7%
<b>Intra-operatoria</b>	NO	6.7%
<b>Post-operatoria</b>	6.7% in giornata operatoria	13% in giornata operatoria
	20% in I P.O.	33.2% in I P.O.
	26.7% in II P.O.	13% in II P.O.
<b>No trasfusioni</b>	46.7%	60%

I valori medi di emoglobina (range normale 11.5-15.5 g/dl) prima dell'intervento sono stati di  $11.56 \pm 1.79$  nel gruppo 1 e  $12.02 \pm 0.68$  nel gruppo 2, mentre a 48 ore, sono stati rilevati valori medi di  $9.74 \pm 1.13$  nel gruppo 1 e di  $9.61 \pm 1.35$  nel gruppo 2. L'uso di trasfusione di Emoderivati (Globuli Rossi Concentrati, GRC) pre-operatorio è avvenuto in 1 caso sia nel gruppo 1 sia nel gruppo 2 (soglia trasfusionale Hb <9 g/dl), intraoperatorio in 1 caso (gruppo 2, soglia trasfusionale Hb <8 g/dl) mentre nel post-operatorio è avvenuto in 7 casi nel primo gruppo e in 6 casi nel gruppo 2 (soglia trasfusionale Hb <10 g/dl). Nel gruppo 1 la posticipazione dell'intervento chirurgico oltre le 48 ore si è verificata in 7 casi su 15. In 6 casi si trattava di pazienti in trattamento con nuovi anticoagulanti orali mentre in 1 caso il paziente era in trattamento con ticlopidina per cui è stato atteso il tempo di sospensione dettato dalle linee guida; inoltre questi pazienti presentavano scompenso cardiaco/aritmia con emodinamica instabile nonché alterazioni dell'equilibrio idroelettrolitico/glicemico. La necessità di monitoraggio, trattamento e compenso clinico hanno causato un differimento dell'intervento chirurgico di circa 72 ore nei pazienti in terapia con nuovi anticoagulanti orali (sono state effettuate 4 AG e 2 blocchi neuroassiali) e circa 6 giorni nel paziente in terapia con ticlopidina (è stato effettuato blocco neuroassiale). La mancata disponibilità di sale operatorie e di chirurghi si è verificata in uno di questi casi. Nel gruppo 2 la posticipazione oltre le 48 ore si è verificata solo in 1 caso: presentava scompenso cardiaco e alterazioni elettrolitiche/glicemiche che necessitavano di trattamento (è stata effettuata AG). Non si è verificato alcun decesso a 30 giorni, sia nel gruppo 1 sia nel gruppo controllo. Nel gruppo 1 il decorso post-operatorio è stato regolare nel 73.3% dei casi, mentre, le complicanze si sono presentate nel 26.7% dei casi e sono state di ordine renale, respiratorio, cardiologico, infettivo e in due pazienti è comparso delirio. I pazienti che hanno avuto complicanze sono stati 4, questi erano in terapia, rispettivamente, con warfarin (intervento in spinale, entro 48 ore), dabigatran (intervento in AG, dopo 48 ore), ticlopidina (intervento in spinale, dopo 48 ore) e clopidogrel (intervento in AG, dopo 48 ore). La degenza media è stata di  $7.93 \text{ giorni} \pm 3.86 \text{ DS}$  e il recupero funzionale a 30 giorni, in termine di deambulazione con ausilio, è stato del 100%. Nel gruppo 2 il decorso è stato regolare nel 60% dei casi e le complicanze presenti nel 40% dei casi (cardiologiche, respiratorie, infettive e renali). I pazienti che hanno avuto complicanze sono stati 6, in tutti i casi l'intervento è stato fatto entro le prime 24 ore (4 in AG e 2 in spinale). In questo gruppo è stata osservata una degenza media di  $7.27 \text{ giorni} \pm 3.97 \text{ DS}$  e solo 1 paziente non ha avuto recupero funzionale a 30 giorni (paziente allettato già prima dell'intervento, in anamnesi sclerosi multipla). Il confronto dei parametri di laboratorio dei pazienti dei due

gruppi presi in considerazione mediante Test T-Student (a 2 code, IC 95%, significatività statistica  $p < 0.05$ ) non ha dimostrato differenze statisticamente significative sia nel periodo pre-operatorio che nel post-operatorio a 48 ore.

	<b>GRUPPO 1</b>	<b>GRUPPO 2</b>	<b>Test T</b>	<b>p value</b>
	<b>(media<math>\pm</math>DS)</b>	<b>(media<math>\pm</math>DS)</b>		
<b>Hb pre</b>	11.56 $\pm$ 1.79	12.02 $\pm$ 0.68	0.9304	0.3601
<b>Hb 48 h</b>	9.74 $\pm$ 1.13	9.61 $\pm$ 1.35	0.2860	0.7770
<b>PLT pre</b>	251933 $\pm$ 40084	206600 $\pm$ 78878	0.4348	0.6670
<b>PLT 48 h</b>	194066 $\pm$ 42398	188800 $\pm$ 44976	0.1024	0.9192
<b>PT pre</b>	83.8 $\pm$ 17.38	87.4 $\pm$ 12.3	0.6548	0.5179
<b>PT 48 h</b>	92.2 $\pm$ 9.85	86.7 $\pm$ 7.9	1.6870	0.1027
<b>INR pre</b>	1.19 $\pm$ 0.263	1.11 $\pm$ 0.12	1.4945	0.1462
<b>INR 48 h</b>	1.11 $\pm$ 0.146	1.11 $\pm$ 0.08	0	1
<b>aPTT pre</b>	29.18 $\pm$ 3.12	28.6 $\pm$ 2.34	0.5760	0.5692
<b>aPTT 48 h</b>	28.83 $\pm$ 3.24	29.5 $\pm$ 2.33	0.6502	0.5208
<b>FIBR pre</b>	413.6 $\pm$ 73.66	454.8 $\pm$ 159.08	0.9735	0.3637
<b>FIBR 48 h</b>	446.5 $\pm$ 89.03	501.6 $\pm$ 179.41	1.0655	0.2958
<b>D-DIM pre</b>	1.71 $\pm$ 1.70	1.15 $\pm$ 0.81	1.1517	0.2592
<b>D-DIM 48 h</b>	1.05 $\pm$ 0.50	2.12 $\pm$ 2.55	1.5911	0.1228

TEG	GRUPPO 1 (media±DS)	GRUPPO 2 (media±DS)	Test-T	P value
R pre	7.60±3.24	5.85±2.24	-1.75	0.09
R 48 h	6.04±2.22	6.93±1.66	1.25	0.22
K pre	1.70±0.52	1.62±0.61	1.48	0.15
K 48 h	1.38±0.44	1.76±0.54	2.02	0.04
α-angle pre	63.64±7.90	68.23±5.87	2.06	0.04
α-angle 48 h	68.34±6.88	61.06±9.44	2.41	0.02
MA pre	73.82±8.30	72.37±18.71	0.64	0.53
MA 48 h	77.92±3.73	74.81±3.65	2.44	0.02
CI pre	0.7±3.03	1.71±2.24	0.77	0.44
CI 48 h	2.34±2.23	0.66±1.99	2.18	0.03
LY30% pre	0.87±2.04	1.63±4.45	0.60	0.55
LY30% 48 h	0.98±1.32	0.47±0.68	1.35	0.18

Range valori normali: R→4-8, K→0-4, angolo-α→47-74, MA→54-72, CI→ -3-3, LY30% → 0-8

In tabella sono riportati i valori medi e relative deviazioni standard TEG al valore basale e a 48 ore dei due gruppi e confrontati con Test T-Student (a 2 code, IC 95%, significatività statistica  $p < 0.05$ ). Sono evidenziati i valori che hanno riportato significatività statistica. Nel gruppo 1 il warfarin ha presentato valore R medio pre-operatorio  $12.55 \pm 3.32$ ; valori medi pre-operatori K, α-angle e MA, rispettivamente,  $2.5 \pm 0.14$ ,  $55.6 \pm 3.40$  e  $66.15 \pm 1.48$ . Nel caso di NOACs i valori medi pre-operatori ottenuti sono stati R  $6.63 \pm 2.40$ , α-angle  $73.34 \pm 7.77$  e MA  $66.15 \pm 1.48$ . In particolare, dabigatran: R  $7.03 \pm 1.97$ , α-angle  $69.8 \pm 1.30$  e MA  $77.8 \pm 2.69$ ; rivaroxaban: R  $9.46 \pm 3.20$ , α-angle  $62.6 \pm 5.72$  e MA  $66.8 \pm 14.61$ ; apixaban: R  $6 \pm 2.85$ , α-angle  $62.3 \pm 13.40$  e MA  $74.06 \pm 3.40$ . I valori TEG pre-operatori ottenuti per i farmaci antiaggreganti sono stati: R  $7.27 \pm 3.27$ , α-angle  $61.22 \pm 7.23$  e MA  $78.72 \pm 4.45$ . Nel gruppo di controllo i valori medi pre-operatori sono stati: R  $5.85 \pm 2.24$ , α-angle  $68.23 \pm 5.87$  e MA  $72.37 \pm 18.71$ . Nel post-operatorio i valori TEG medi sono stati: nel gruppo 1 MA  $77.92 \pm 3.73$ , R  $6.04 \pm 2.22$ , K  $1.38 \pm 0.44$  e α-angle  $68.34 \pm 6.88$ . Nel gruppo 2 MA  $74.81 \pm 3.65$ , R  $6.93 \pm 1.66$ , K  $1.76 \pm 0.54$  e α-angle  $61.06 \pm 9.44$ .

<b>TEG</b>	<b>DABIGATRAN</b>	<b>RIVAROXABAN</b>	<b>APIXABAN</b>
	<b>(media±DS)</b>	<b>(media±DS)</b>	<b>(media±DS)</b>
<b>R pre</b>	7.03±1.97	9.46±3.20	6±2.85
<b>R 48 h</b>	5.1±1.77	9.3±1.79	5.06±0.90
<b>K pre</b>	1.4±0.12	2.16±0.45	1.46±0.25
<b>K 48 h</b>	1.2±0.41	2±0.16	1.2±1.72
<b>α-angle pre</b>	69.8±1.30	62.6±5.72	62.3±13.40
<b>α-angle 48 h</b>	66.9±5.90	66.76±6.25	67.4±8.04
<b>MA pre</b>	77.8±2.69	66.8±14.61	74.06±3.40
<b>MA 48 h</b>	76.8±4.54	76.7±2.04	78.6±1.84
<b>CI pre</b>	1.9±0.77	-0.2±1.62	1.6±2.08
<b>CI 48 h</b>	2.9±2.14	-0.76±0.85	3.2±0.99
<b>LY30% pre</b>	0.2±0.23	0.06±0.09	0.03±0.05
<b>LY30% 48 h</b>	1.9±1.80	0	1±1.27

Range valori normali: R→4-8, K→0-4, angolo-α→47-74, MA→54-72, CI→ -3-3, LY30% → 0-8

In tabella sono riportati i valori medi e relative deviazioni standard TEG al valore basale e a 48 ore dei pazienti in trattamento con nuovi anticoagulanti orali.



## Capitolo 8. DISCUSSIONE

---

In letteratura viene riportata 76 anni l'età media della prima frattura di collo di femore e circa il 50% delle fratture si verifica in un'età compresa tra 67 e 83 anni (4) (5), nel 75% dei casi riguarda pazienti di sesso femminile e l'età media è 81 anni (6); nei due gruppi osservati l'età media riportata è stata, rispettivamente, 86 anni e 80 anni. In entrambi i gruppi nel 67% riguarda pazienti di sesso femminile. In letteratura viene riportato un ASA score medio 2.91, più è alto il valore dell'ASA score maggiore è la durata della degenza (55); la degenza media riportata in letteratura è 6.9-7.8 giorni (55). Nei due gruppi l'ASA score medio osservato è stato, rispettivamente, 3.26 e 2.86; le degenze medie, rispettivamente, 7.93 giorni e 7.27 giorni. Per ASA score più alti sono state osservate degenze più lunghe. Le comorbidità più frequentemente osservate sono state quelle cardiologiche (86.6% in entrambi i gruppi), seguite da comorbidità vascolari (60% e 33.3%) e decadimento cognitivo (40% e 33.3%). L'intervento precoce (entro 24-48 ore) si associa ad una riduzione della mortalità ad un anno (10). Tra i casi operati entro le 48 ore sono state effettuate 5 AG e 3 spinali nel gruppo 1; nel gruppo 2 sono state effettuate 3 AG e 11 spinali. Nel gruppo 1 la posticipazione dell'intervento chirurgico oltre le 48 ore si è verificata in 7 casi su 15 (in 6 casi si trattava di pazienti in trattamento con nuovi anticoagulanti orali mentre in 1 caso il paziente era in trattamento con ticlopidina, sono state effettuate 4 AG e 3 blocchi neuroassiali). Nel gruppo 2 la posticipazione oltre le 48 ore si è verificata solo in 1 caso (è stato effettuato blocco neuroassiale). Questo dato conferma l'elevata complessità di trattamento dei pazienti il cui intervento è stato posticipato oltre il termine di 48 ore, per i quali ottenere un compenso clinico da un'insufficienza d'organo è stato prioritario rispetto alla precocità dell'intervento. L'anestesia neuroassiale è preferibile per i potenziali vantaggi in termini di necessità di minore invasività del monitoraggio intra e post-operatorio, di ridotta incidenza di emorragia intraoperatoria (20) (21) (22) e di riduzione dell'incidenza di complicanze tromboemboliche, cardiologiche, respiratorie, di delirium e del dolore post-operatorio. I principali motivi del ritardo sono attribuibili alla valutazione medica (52%) ed alla mancata disponibilità di sale operatorie e di chirurghi (29%) (11). Le cause di differimento dell'intervento chirurgico registrate sono considerate accettabili, secondo le Linee Guida Britanniche sulla gestione delle fratture di femore nell'anziano (56). E' necessario valutare il differimento dei casi in considerazione del rischio emorragico legato ai farmaci

antiaggreganti e anticoagulanti, per i quali non esistono ancora linee guida chiare circa i tempi di sospensione, rischio emorragico e controindicazioni a tecnica di anestesia neuroassiale. Nella nostra casistica (7 casi su 15) è stato atteso il tempo di sospensione dettato dalle linee guida. Tra le ragioni del differimento dell'intervento chirurgico, inoltre, la presenza di insufficienze d'organo tali da richiedere un trattamento medico giudicato prioritario rispetto alle necessità di fissazione della frattura. La mancata disponibilità di sale operatorie e di chirurghi si è verificata in un caso. In letteratura è riportata una ridotta incidenza di emorragia intraoperatoria (20) (21) (22) in presenza di un blocco neuroassiale; inoltre, è riportato un valore di emoglobina pre-operatoria media 12.48 e una media di unità di GRC trasfusi 2.25 (57). Nella nostra casistica le perdite ematiche sono state maggiori se l'intervento è stato effettuato in AG: nel gruppo 1 una media di 283 ml (9 AG e 6 spinali), nel gruppo 2 una media di 250 ml (4 AG e 11 spinali). Il valore di Hb pre-operatorio è risultato 11.56 g/dl nel gruppo 1 (in media 1 unità GRC trasfusa nel post-operatorio) e 12.02 g/dl nel gruppo 2 (in media 1.2 unità GRC trasfuse nel post-operatorio). Le interviste telefoniche hanno valutato come soddisfacente il recupero funzionale, sia da parte dei pazienti sia da parte dei familiari intervistati, in tutti i casi. In letteratura la mortalità perioperatoria a 30 giorni dall'intervento è intorno al 13% (9); nel nostro studio non ci sono stati decessi. L'anestesia generale ha mostrato un'incidenza di complicanze (morbilità) maggiore rispetto alla tecnica neuroassiale. La numerosità del campione è comunque ristretta e non consente di evitare i bias legati alla selezione dei pazienti. L'elevata incidenza di complicanze post-operatorie potrebbe essere correlata non al tipo di anestesia, quanto allo status clinico dei pazienti, che ha indotto a scegliere una tecnica generale, piuttosto che locoregionale. L'adozione dell'anestesia generale è stata dettata da una scelta clinica in presenza di controindicazioni all'anestesia locoregionale, legata alla presenza di terapie con farmaci con effetti sulla coagulazione dei pazienti o a comorbilità cardiovascolari che potenzialmente ne avrebbero compromesso la stabilità emodinamica. Anche se l'uso del TEG in pazienti che assumono warfarin non è ben descritto il tempo R rimane entro limiti normali finché l'INR è  $< 2$ ; il valore R aumentato (con valori K,  $\alpha$ -angle, MA normali) è correlato ad un aumento del rischio di sanguinamento se l'INR è  $> 1.5$  (49) (50). È stato riscontrato un R medio pre-operatorio di 12.55 in presenza di un INR medio 1.72; sono state effettuate 1 spinale entro 48 h e 1 AG entro 24 h. In presenza di un R-Time aumentato la tromboelastografia mostra la presenza di un NOACs e la sua anticoagulazione ma in letteratura non è stato stabilito il potenziale dose-effetto. Un suo aumento sarà legato con elevata probabilità ad un'elevata attività

residua (51) (52). E' stato osservato un valore R medio 7.03 per dabigatran (2 spinali entro 24 h, 1 AG dopo 48 ore), 9.46 per rivaroxaban (2 AG, 1 spinale tutte dopo 48 ore) e 6 per apixaban (2 AG effettuate dopo le 48 ore, 1 spinale effettuata entro 48 ore). Per i farmaci antiaggreganti l'impiego TEG nello scenario clinico deve essere ancora validato e non ci sono studi in merito, solo uno studio recente (TEG con mappatura piastrinica, TEG-PM) che valuta il rischio di sanguinamento (53). L'eventuale disfunzione piastrinica dovuta alla presenza di soppressori-inibitori è evidenziato da un valore di MA depresso a causa della scarsa attività delle piastrine stesse. I valori medi osservati sono stati R 7.27,  $\alpha$ -angle 61.22, MA 78.72 (3 AG entro 24 ore, 1 spinale dopo 6 giorni). In letteratura è riportato un valore  $MA \geq 68$  mm predittivo sia di tendenza all'ipercoagulabilità, sia delle complicanze tromboemboliche post-operatorie (58); con valori K ai limiti bassi,  $\alpha$ -angle ai limiti alti e R normale c'è tendenza all'ipercoagulabilità. Potremmo ipotizzare che i pazienti con  $MA > 65$  mm presentino un rischio tromboembolico post-operatorio aumentato e che quindi necessitino di una maggiore attenzione, di un monitoraggio stretto e di una profilassi antitrombotica adeguata. Nonostante la profilassi eparinica il campione esaminato mostra un profilo di ipercoagulabilità. Nel post-operatorio i valori TEG medi sono stati: nel gruppo 1 MA 77.92 (aumentato), R 6.04 (normale), K 1.38 (ridotti) e  $\alpha$ -angle 68.34 (aumentato). Nel gruppo 2 MA 74.81 (aumentato), R 6.93 (normale), K 1.76 (ridotto) e  $\alpha$ -angle 61.06 (normale). Dato il profilo di ipercoagulabilità nel postoperatorio è consigliata "terapia ponte" con LMWH nei pazienti in trattamento con warfarin. La ripresa della terapia è consigliata dopo 12 ore per dabigatran e farmaci antiaggreganti, la metà della dose abituale può essere somministrata dopo 12 ore per rivaroxaban e apixaban.

## CONCLUSIONI

---

Dai dati raccolti emerge l'importanza del ruolo della medicina perioperatoria nella gestione del paziente con frattura di collo di femore, che richiede l'integrazione tra più discipline: ortopedica, anestesiologicala, geriatrica, fisiatrica-riabilitativa. Attenzione deve essere posta nella selezione dei pazienti e nella tempestiva risoluzione delle eventuali insufficienze d'organo correggibili prima dell'intervento. Confermata l'importanza della precocità di intervento chirurgico, particolare interesse hanno destato quelle cause di differimento potenzialmente reversibili, tra cui quelle anestesiologicalhe dovute alla terapia con farmaci attivi sulla coagulazione. L'analisi TEG pre-operatorio è in grado di rilevare la presenza di anticoagulanti e il rischio di sanguinamento prima dell'esecuzione del blocco neuroassiale; nel post-operatorio predice stati di ipercoagulabilità in tempi più rapidi ed in modo statisticamente significativo rispetto ai normali test della coagulazione. Dall'analisi dei nostri dati potremmo ipotizzare che i pazienti con MA > 65mm presentino un rischio tromboembolico post-operatorio aumentato, guidandoci nella tempistica di reintroduzione dei farmaci anticoagulanti o antiaggreganti. L'anestesia generale ha mostrato un'incidenza di complicanze (morbilità) maggiore rispetto alla tecnica neuroassiale che, quindi, è preferibile per i potenziali vantaggi in termini di necessità di minore invasività del monitoraggio intra e post-operatorio, di ridotta incidenza di emorragia intraoperatoria e di riduzione dell'incidenza di complicanze tromboemboliche, cardiologiche, respiratorie, di delirium e di minor insorgenza di dolore post-operatorio. Va chiaramente preso in considerazione il limite del nostro studio: il numero limitato dei pazienti presi in esame. Sarebbe utile arruolare un più ampio numero di pazienti in terapia con NOACs per valutare nel miglior modo il profilo di sicurezza nell'esecuzione del blocco neuroassiale. Da segnalare il mancato riscontro di eventi tromboembolici post-operatori clinicamente evidenti: sarebbe interessante valutare la presenza di TVP con ecodoppler nei pazienti nel periodo successivo alla dimissione.

# BIBLIOGRAFIA

---

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of hip fracture in older people. National clinical guideline 111. 2009. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign111.pdf>
2. Parker MJ, Handoll HH, Griffiths R. Anaesthesia for hip fracture surgery in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2004 Oct 18
3. Szulc P, Beck TJ, Marchand F, et al. Low skeletal muscle mass is associated with poor structural parameters of bone and impaired balance in elderly men—the MINOS study. J Bone Miner Res. 2005;20:721-9
4. Dolinak D. Review of the significance of various low force fractures in the elderly. Am J Forensic Med Pathol. 2008;29:99-105
5. Doherty Da, Sanders KM, Kotowicz MA, et al. Lifetime and five-year age-specific risks of first and subsequent osteoporotic fractures in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2001;12:16-23
6. K-G Thorngren et al. Epidemiology of femoral neck fractures Injury vol 33 suppl 3 2002 s-c1, s-c7
7. Pedrazzoni M. VI Congresso naz SIOMMMS 2006
8. Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC, et al. Mortality following fractures in older women. The study of osteoporotic fractures. Arch Intern Med. 1996;156:1521-5
9. Kehlet H. Mortality analysis in hip fracture patients: implications for design of future outcome trials Br J Anaesth 2005 94(1): 24-9
10. Hamlet WP, Lieberman JR, Freedman EL, Dorey FJ, Fletcher A, Johnson EE. Influence of health status and the timing of surgery on mortality in hip fracture patients. Am J Orthop 1997
11. Orosz GM et al. Hip fracture in the older patient: reasons for delay in hospitalization and timing of surgical repair. Am J Geriatr Soc 2002
12. Postacchini F, Ippolito E, Ferretti A. Ortopedia e Traumatologia & Medicina Fisica e Riabilitativa. Roma: Antonio Delfino Editore medicina-scienze, 2006

13. Parikh SS, Chung F. Postoperative delirium in the elderly. *Anesth Analg*. 1995;80:1223-32
14. Huddleston JM, Whitford KJ. Medical care of elderly patients with hip fractures. *Mayo Clin Proc*. 2001;76:295-8
15. Laxton et al. Morbidity at 3 months after hip fracture: the East Anglian audit. *BMJ* 1995, 310:904-8
16. Chilov MN et al. Evidence-based guidelines for fixing broken hips. *Med J Aust* 2003, 3;179:489-93
17. Capdevila X et al. Anesthésie en chirurgie orthopédique. *Encycl Med Chir An Rean* 1999, 36-605-A-10
18. Desmonts JM et al. Complications liées à l'installation de l'opéré. *Encycl Med Chir An Rean* 1994, 36-400-A-10
19. Venn R et al. Randomized controlled trial to investigate influence of fluid challenge on duration of hospital stay and perioperative morbidity in patients with hip fracture. *Br J Anaesth* 2002, 88:65-71
20. Modig J et al. Intra and postoperative blood loss and haemodynamics in total hip replacement when performed under lumbar epidural versus general anesthesia. *Eur J Anesthesiol* 1987, 4:345-55
21. Sharrock NE et al. The effect of two levels of hypotension on intraoperative blood loss during THA performed under lumbar epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1993, 76:580-4
22. Pitner R et al. Is RA more effective than GA in reducing intraoperative blood loss? A meta-analysis. *Anesthesiol* 1993, 79:A1070
23. Atanassof PG. Effects of regional anesthesia on perioperative outcome. *J Clin Anesth* 1996, 8:446-55
24. Pollock JE et al. Prospective study of the incidence of transient radicular irritation in patients undergoing spinal anesthesia. *Anesthesiol* 1996, 84:1361-67
25. Coe AJ et al. Is crystalloid preloading useful in spinal anesthesia in the elderly? *Anesthesia* 1990, 45:241-3

26. Ben David B et al. Minidose bupivacaine fentanyl spinal anesthesia for surgical repair of hip fracture in the aged. *Anesthesiol* 2000, 92:6-10
27. Davis FM et al. Prospective multicentre trial of mortality following general or spinal anaesthesia for hip fracture surgery in the elderly. *Br J Anaesth* 1987, 59:1080-1088
28. O'Hara DA et al. The effect of anesthetic technique on postoperative outcomes in hip fracture repair. *Anesthesiol* 2000, 92:947-57
29. Urwin SC et al. General versus regional anesthesia for hip fracture surgery; a meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth* 2000, 84:450-5
30. Scheinin H et al. Epidural infusion of bupivacaine and fentanyl reduces perioperative myocardial ischemia in elderly patients with hip fracture –a randomized controlled trial. *Acta Anesth Scand* 2000, 44:1061-70
31. Collins R et al. Reduction of fatal PE and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. *N Engl J Med* 1988, 318:1162-73
32. Samama CM et al. LMWH associated with spinal anesthesia and gradual compression stockings in total hip replacement surgery. *Br J Anaesth* 1997, 78:660-5
33. Horlocker TT et al. Anticoagulation and neuraxial block: historical perspective, anesthetic implication and risk management. *Reg Anesth Pain Med* 1998, 23:129-34
34. Tryba M et al. European practice guidelines: thromboembolism prophylaxis and regional anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 1998, 23:164-77
35. Horlocker TT et al. Neuraxial block and LMWH: balancing perioperative analgesia and thromboprophylaxis. *Reg Anesth Pain Med* 1998, 23:157-63
36. Samama CM et al. Locoregional neuraxial anesthesia as used in vascular surgery. *Can J Anesth* 2001;48:72-7
37. Bergqvist D et al. LMWH for thromboprophylaxis and epidural/spinal anesthesia: is there a risk? *Acta Anesthesiol Scand* 1992, 36:605-9
38. Prevention of pulmonary embolism and DVT with low dose aspirin. PEP trial. *Lancet* 2000, 355:1295-1302

39. Interventional Spine and Pain Procedures in Patients on Antiplatelet and Anticoagulant Medications Guidelines From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the American Academy of Pain Medicine, the International Neuromodulation Society, the North American Neuromodulation Society, and the World Institute of Pain. Samer Narouze MD, PhD, Honorio T. Benzon, MD, David A. Provenzano MD, Asokumar Buvanendran MD, José De Andres MD, PhD, Timothy R. Deer MD, Richard Rauck MD, and Marc A. Huntoon MD. *Reg Anesth Pain Med* 2015;40: 182–212, Number 3, May-June 2015
40. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, et al. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27:999–1015
41. Breivik H, Bang U, Jalonen J, Vigfusson G, Alahuhta S, Lagerkranser M. Nordic guidelines for neuraxial blocks in disturbed haemostasis from the Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010;54:16–41
42. Rosencher N, Bonnet MP, Sessler DI. Selected new antithrombotic agents and neuraxial anaesthesia for major orthopedic surgery: management strategies. *Anaesthesia*. 2007;62:1154–1160
43. Ferrandis R, Castillo J, de Andrés J, et al. The perioperative management of new direct oral anticoagulants: a question without answers. *Thromb Haemost*. 2013;110:515–522
44. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, et al. Management of severe perioperative bleeding. Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2013;30:270–382
45. Sié P, Samama CM, Godier A, et al. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011;104:669–676
46. Levy JH, Key NS, Azran MS. Novel oral anticoagulants: implications in the perioperative setting. *Anesthesiology*. 2010;113:726–745



47. Di Benedetto, R.A. De Blasi, R Arcioni, A Ciaschi, L Caberti, M Martucci, M Baciarello, G Pinto. "Analisi Qualitativa della Coagulazione Tramite la Tromboelastografia"
48. Klein, Stephen M, et al. "Thromboelastography as a perioperative measure of anticoagulation resulting from low molecular weight heparin: a comparison with anti-Xa concentrations." *Anesthesia & Analgesia* 91.5 (2000): 1091-1095
49. TEG® detecting effects of Coumadin. Ian Lipski, M.D., Evan G. Pivalizza, M.D. Anesthesiology, University of Texas Health Science Center, Houston, Texas. References: 1. Douketis JD. *Thrombosis Research* 2003;108; 3-13 2. Hepner DL, et al. *Journal of Clinical Anesthesia* 2002; 14; 405-10. 3. Nielsen VG. *Anesth Analg* 2002; 95; 1503-6. *Anesthesiology* 2004; 101: A156
50. *Thromb J.* 2014; Published online 4 Feb 2014. TEG® and RapidTEG® are unreliable for detecting warfarin-coagulopathy: a prospective cohort study. C Michael Dunham, Charlene Rabel Barbara M Hileman, Jason Schiraldi, Elisha A Chance, Mark T Shima, Alddo A Molinar, and David A Hoffman
51. Use of Thromboelastography (TEG) for Detection of New Oral Anticoagulants João D. Dias, PhD; Katherine Norem, BA; Derek D. Doorneweerd, PhD; Robert L. Thurer, MD; Mark A. Popovsky, MD; Laurel A. Omert, MD. *Arch Pathol Lab Med—Vol 139*, May 2015
52. Monitoring of dabigatran anticoagulation and its reversal in vitro by thrombelastography Sacha Solbeck, Martin AS Meyer, Pär I Johanssona, Anna Sina P Meyer, Bryan A Cotton, Jakob Stensballe, Ulf Schött, Sisse. Ostrowski *International Journal of Cardiology* 176 (2014) 794–799
53. Risk of bleeding and adverse outcomes predicted by thromboelastography platelet mapping in patients taking clopidogrel within 7 days of non-cardiac surgery. Kasivisvanathan R ; Abbassi-Ghadi N ; Kumar S ; Mackenzie H ; Thompson K ; James K ; Mallett SV. *Br J Surg* ; 101(11): 1383-90, 2014 Coakley, Margaret
54. *Oct Anesthesiology.* 2006 Oct;105(4):676-83. Quantifying the effect of antiplatelet therapy: a comparison of the platelet function analyzer (PFA-100) and modified thromboelastography (mTEG) with light transmission platelet aggregometry. Agarwal

S, Coakley M, Reddy K, Riddell A, Mallett S. *Anesthesiology*. 2006 Dec;105(6):1287.  
Coakely, Margaret

55. Aik Honn Lim et al. The effect of surgical timing on the outcome of patients with neck of femur fracture. *Arch Orthop Trauma Surg* DOI 10.1007/s00402-015-2303-x. Published online 11 august 2015

56. R Griffiths, J Arper. Guidelines: Management of hip fracture in the elderly *Anaesthesia* 2012, 67, 85–98

57. Early surgery is feasible in patients with hip fractures who are on clopidogrel therapy. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2015;49(3):249-254 Sinan ZEHİR, Regayip ZEHİR, Taner SARAK

58. McCrath DJ et al. TEG MA predicts postoperative thrombotic complications including myocardial infarction. *Anesth Analg*. 2005 Jun; 100(6):1576-83

*“Chi lavora con le mani è un operaio.*

*Chi lavora con la testa e le mani è un artigiano.”*

*San Francesco d’Assisi.*

*Desidero porgere i miei sentiti ringraziamenti al Dott. Paolo Malacarne, alla Dott.ssa Catia Sbarbaro e alla Dott.ssa Silvia Pini per avermi dato l’opportunità di intraprendere questo studio oggetto della mia tesi offrendomi la possibilità di arricchire la mia preparazione. Con la loro conoscenza, esperienza, disponibilità e pazienza mi hanno seguito nella preparazione della mia tesi e mi hanno dato l’opportunità di realizzarla nel migliore dei modi. Un ringraziamento importante anche per tutti i professionisti incontrati durante il corso di specializzazione per i loro insegnamenti e per l’importante lavoro che svolgono ogni giorno.*